Aus der Medizinischen Klinik D der Universität Düsseldorf
Direktor Prof. Dr. med. Georg Strohmeyer

LEBERVERÄNDERUNGEN BEI VERGIFTUNGEN DURCH HALOGENIERTE KOHLENWASSERSTOFFE UNTER HYPERVENTILATIONSBEHANDLUNG

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

JÜRGEN GELLERT

1980

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536502_0029

Aus der Medizinischen Klinik D der Universität Düsseldorf

Direktor Prof. Dr. med. Georg Strohmeyer

Leberveränderungen bei Vergiftungen durch halogenierte Kohlenwasserstoffe unter Hyperventilationsbehandlung

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Jürgen Gellert

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Straßburg

Referent
gez.: PD Dr. Teschke

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Ohnsorge

Liste der verwendeten Abkürzungen

GOT	-	Glutamat - Oxalacetat - Transaminase
GPT	-	Glutamat - Pyruvat - Transaminase
GGT	-	Gamma - Glutamyl - Transferase
LAP	-	Leucin - Aminopepdidase
AP	-	Alkalische Phosphatase
CHE	-	Cholinesterase
GlDH	-	Glutamat - Dehydrogenase
NAD	-	Nikotinamid - Adenin - Dinukleotid
NADH	-	reduziertes Nikotinamid - Adenin - Dinukleotid
AMV	-	Atemminutenvolumen
r.p.m.	-	Revolutions per minute

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	3
1.1.	Intoxikationen und Intoxikationserscheinungen	3
1.2.	Metabolismus halogenierter Kohlenwasserstoffe	4
1.3.	Zielsetzung	5
2.	Material und Methoden	6
2.1.	Material	6
2.2.	Patientengut	6
2.3.	Hyperventilationstherapie	7
2.4.	Biochemische Untersuchungsmethoden	9
2.5.	Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungsmethoden	12
3.	Ergebnisse	17
3.1.	Säure-Basen-Haushalt	17
3.2.	1,2-Dichloräthan-Intoxikation	19
3.2.1.	Martina J.	19
3.2.2.	Sylvia T.	22
3.2.3.	Mustafa Y.	24
3.2.4.	Rüstem K.	26
3.2.5.	Reeci Ke.	28
3.2.6.	Mehmet K.	31
3.2.7.	Riza K.	33
3.2.8.	Milihat B.	35
3.2.9.	Francesco Di B.	37

3.3.	Chloroform-Intoxikation	39
3.3.1.	Herbert A.	39
3.4.	Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation	43
3.4.1.	Orale Aufnahme	43
3.4.1.1.	Friedhelm D.	43
3.4.1.2.	Angelika E.	47
3.4.1.3.	Malte H.	51
3.4.2.	Inhalation	55
3.4.2.1.	Vitus W.	55
3.4.2.2.	Damaris H.	60
3.4.2.3.	Raimund H.	63
3.5.	Trichloräthylen-Intoxikation	67
3.5.1.	Herbert L.	67
3.5.2.	Uwe K.	71
3.6.	Essigsäureäthylester-Intoxikation	73
3.6.1.	Angela B.	73
3.7.	Kohlenwasserstoffgemisch-Intoxikation	75
3.7.1.	Toni Z.	75
3.7.2.	Johannes Sch.	77
3.7.3.	Wolfgang M.	80
4.	Diskussion	82
5.	Literaturverzeichnis	93

1. Einleitung

1.1. Intoxikationen und Intoxikationserscheinungen

Halogenierte Kohlenwasserstoffe finden in fast allen Bereichen des täglichen Lebens eine immer größere Verwendung. Sie werden als Lösungsmittel, Polituren, Insektizide, Rheumaeinreibemittel und andere Therapeutika benutzt (1 - 3). Akzidentelle und suizidale Einnahme dieser Substanzen sind daher unvermeidbar (4 - 9) und bedürfen einer raschen Therapie (10), da die Letalität ohne spezifische Behandlung bis zu 50 % beträgt (11 - 16).

Ingestionen von halogenierten Kohlenwasserstoffen treten relativ selten auf, sie bereiten aber bei der Behandlung besondere Probleme. So kommt es bei der oralen Aufnahme dieser Substanzen in den beiden ersten Stunden zu einer Bewußtseinstrübung, die sich bis zum Koma vertiefen kann. In dieser Frühphase der Vergiftung finden sich häufig Erbrechen, epigastrische Schmerzen und Temperaturerhöhung, an die sich mit einer Latenzzeit von 1 - 4 Tagen die Zeichen einer Leber- und Nierenfunktionsstörung anschließen. Als Zeichen der fortgeschrittenen Vergiftung treten Krämpfe, Lungenödem und Herzrhytmusstörungen unterschiedlicher Art auf (17 - 19).

Neben der Resorption aus dem Magen-Darmtrakt können halogenierte Kohlenwasserstoffe aber auch über die Haut

und über die Schleimhäute des Respirationstraktes aufgenommen werden, was arbeitsmedizinisch von Bedeutung ist (20 - 21). Dies tritt vor allem dann auf, wenn es sich um Lösungen halogenierter Kohlenwasserstoffe in Ölen oder Fetten handelt (22).

1.2. Metabolismus halogenierter Kohlenwasserstoffe

Nach ihrer Resorption erreichen die halogenierten Kohlenwasserstoffe auf dem Blutwege praktisch sämtliche Organe und werden von diesen aufgenommen, da sie ausgesprochen lipophil sind (1). Dabei ist die Einlagerung in das Fettgewebe von besonderer Bedeutung. Einerseits kann es aufgrund der hohen Affinität zu Fetten bei langsam abbauenden Stoffen zur Akkumulation dieser Substanzen im Fettgewebe kommen, zum anderen führt die starke Bindung an das Fettgewebe zu einer protrahierten Abgabe dieser Substanzen in die Blutbahn.

In der Leber findet der enzymatische Abbau der meisten halogenierten Kohlenwasserstoffe statt. So werden in diesem Organ insbesondere die Chlor- und Bromverbindungen dehalogeniert (23, 24). Dieser Stoffwechselschritt führt zu reaktiven Metaboliten und ist damit für die eigentliche Giftigkeit der Substanzen entscheidend. Es entstehen beispielsweise aus dem an sich harmlosen Tetrachlorkohlenstoff neben CO_2 äußerst reaktionsfähige

CCl_3-Radikale, die infolge der starken Affinität zu Lipiden und Proteinen der Membranstrukturen der Leberzelle eine Zellschädigung hervorrufen (25). Es wird jedoch nur ein Teil der Chlor- und Bromverbindungen dehalogeniert, der nichtmetabolisierte Anteil wird über die Lungen abgeatmet. Man kann daher mit Hilfe einer CO_2-induzierten Hyperventilation die Elimination halogenierter Kohlenwasserstoffe aus dem Organismus beschleunigen (17, 24). Mit dieser neuen Therapieform konnte die bisherige Letalitätsrate von bis zu 50 % auf weniger als 10 % gesenkt werden (26 - 28).

1.3. Zielsetzung

In der vorliegenden Studie sollten die Serumaktivitäten verschiedener Leberenzyme im Verlauf einer Intoxikation mit halogenierten Kohlenwasserstoffen unter dem Einfluß der CO_2-induzierten Hyperventilationstherapie untersucht werden. Außerdem wurde der Frage nachgegangen, inwieweit sich nach erfolgter Therapie in der Leber licht- und elektronenmikroskopisch eine Zellschädigung nachweisen läßt.

Es ist das Ziel dieser Studie, die von uns mit Erfolg durchgeführte Hyperventilationstherapie im Interesse der Patienten zu verbessern und nach Möglichkeiten zu suchen, eine weitere Reduktion der Todesrate zu erzielen.

2. Material und Methoden

2.1. Material

Die Enzymaktivitäten im Serum wurden alle mit Chemikalien der Firma Boehringer Mannheim durchgeführt. Hierbei wurde mit Ausnahme der Cholinesterase das Mikroliter-system angewandt.

GOT UV-Test, optimierte Standardmethode (Nr. 15766),

GPT UV-Test, optimierte Standardmethode (Nr. 15767),

GlDH, optimierte Standardmethode (Nr. 124311),

AP, optimierte Standardmethode (Nr. 15718),

LAP, 3-Min-Methode (Nr. 15952),

GGT, Monotest (Nr. 15885),

CHE, Monotest mit Butyrylthiocholin als Substrat (Nr. 1241

2.2. Patientengut

Das Patientengut umfaßte 22 Personen - 7 Frauen und 15 Männer - im Alter von 14 bis 46 Jahren, die nach oraler Aufnahme bzw. Inhalation verschiedener halogenierter Kohlenwasserstoffe in die Medizinischen Kliniken in Zusammenarbeit mit verschiedenen Vergiftungsberatungsstellen aufgenommen wurden. Sämtliche Patienten wurden auf der Intensivstation der Medizinischen Kliniken Düsseldorf behandelt. Im einzelnen handelte es sich um Vergiftungen durch 1,2 Dichloräthan (n = 9), Chloroform

(n = 1), Tetrachlorkohlenstoff (n = 6), Trichloräthylen (n = 2), Essigsäureäthylester (n = 1) und Kohlenwasserstoffgemischen (n = 3).

2.3. Hyperventilationstherapie

Die Diagnose einer Vergiftung durch Halogen-Kohlenwasserstoffe wurde durch Eigen- und Fremdanamnese sowie den Nachweis halogenierter Kohlenwasserstoffe in der Ausatemluft mittels Gasspürröhrchen Typ DRAEGER gestellt. Anschließend wurde sofort die Hyperventilationsbehandlung eingeleitet.

Diese besteht bei bewußtseinsklaren und somnolenten Patienten bei unauffälligen Blutgaswerten in einer Inhalation von reinem CO_2 über eine zirkulär abgedichtete Nasensonde. Im allgemeinen wurde ein Flow von 2 - 3 l CO_2/min. benötigt, um ein Atemminutenvolumen von ca. 25 - 30 l zu erreichen. Im Gegensatz dazu wurden komatöse oder ateminsuffiziente Patienten maschinell beatmet, wobei ein Atemminutenvolumen von 25 - 30 l eingestellt werden sollte. Um eine respiratorische Alkalose zu vermeiden, wurde CO_2 zugemischt (Tab. 1).

Tab. 1 Hyperventilationsbehandlung

Therapeutisches Vorgehen bei ausreichender und insuffizienter Atmung

Hyperventilationsbehandlung

1) bei ausreichender Spontanatmung

Insufflation von reinem CO_2 (2 - 3 l/min) über eine abgedichtete Nasensonde.

Ziel: AMV 25 - 30 l/min.

2) bei insuffizienter Atmung

Intubation und maschinelle Beatmung mit AMV-Einstellung von 25 - 30 l/min, Verhinderung einer respiratorischen Alkalose durch Beimischung von CO_2.

Flankierende Maßnahmen zur Giftelimination sind Magenspülung, sowie die Gabe von Paraffinöl und Na_2SO_4. Bei den von uns beobachteten Patienten erfolgten diese Maßnahmen oft schon in den erstaufnehmenden Kliniken. Zusätzlich erhalten die Patienten 7500 E Liquemin intravenös/24 Stunden mittels eines Perfusors (24 - 26).

2.4. Biochemische Untersuchungsmethoden

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT; EC 2.6.1.1):
Die Aktivität wurde nach der Methode von Bergmeyer und Bernt, 1974 (29) bestimmt. Zur GOT-Bestimmung läßt man das zu untersuchende Serum in gepufferter Lösung auf Ketoglutarat und Aspartat einwirken. Das entstehende Oxalacetat wird enzymatisch in Gegenwart von Malatdehydrogenase durch $NADH_2$ zu Malat umgesetzt. Die Geschwindigkeit des $NADH_2$-Verbrauchs kann durch die Extinktionsabnahme im nahen UV-Bereich bei 366 nm gemessen werden. Sie ist direkt proportional der GOT-Aktivität.

Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT; EC 2.6.1.2):
Die Aktivität wurde nach der Methode von Bergmeyer und Bernt, 1974 (29) bestimmt. Bei dieser Bestimmung läßt man das zu untersuchende Material in gepufferter Lösung auf Ketoglutarat und L-Alanin einwirken. Das entstehende Pyruvat wird enzymatisch in Gegenwart von Lactatdehydrogenase durch $NADH_2$ zu Lactat [illegible]

schwindigkeit des $NADH_2$-Verbrauchs kann durch die Extinktionsänderung bei 366 nm gemessen werden. Sie ist der GPT Aktivität proportional.

Glutamat-Dehydrogenase (GlDH; EC 1.4.1.3):
Die Aktivität wurde nach der Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie, 1970 (29) bestimmt. Das Enzym katalysiert in Gegenwart von NADH und NH_4 die Umsetzung von α-Ketoglutarat zu Glutamat. Nach Inkubation des zu untersuchenden Serums bei 25° C startet man die Reaktion mit α-Ketoglutarat. Meßgröße ist die Extinktionsabnahme der NADH-Konzentration bei 365 nm, die direkt proportional der GlDH-Aktivität ist.

Alkalische Phosphatase (AP; EC 3.1.3.1):
Die Aktivität wurde nach der Standardmethode der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie, 1970 und 1972, in Anlehnung an die Methode von Hausamen und Mitarbeiter, 1967 (29) bestimmt. Bei dieser Methode wird p-Nitrophenphosphat durch alkalische Phosphatasen in Phosphat und p-Nitrophenol gespalten. Die pro Zeiteinheit freigesetzte p-Nitrophenolmenge ist der Phosphataseaktivität proportional und kann bei 405 nm gemessen werden.

Leucinaminopeptidase (LAP; EC 3.4.11.1):
Die Aktivität wurde nach der Methode von Nagel, Willig und Schmidt (64 (29)) bestimmt. Die LAP katalysiert

die hydrolytische Spaltung von Aminosäurearylamiden. Bei dieser Methode wird das Substrat Leucin-p-nitroanilid in Leucin und in das bei 405 nm absorbierende 4-Nitranilin gespalten. Die Extinktionsänderung pro Zeiteinheit ist der Geschwindigkeit der Substratspaltung und damit der Enzymaktivität proportional.

Gamma-Glutamyltransferase (GGT; EC 2.3.2.2):

Die Aktivität wurde nach der Methode Szasz, 1969 (29, 30) bestimmt. Die GGT überträgt den Glutamyl-Rest von γ-Glutamyl-p-nitranilid auf Glycylglycin. Das dabei freigesetzte Nitroanilin ist proportional der GGT-Aktivität. Die Extinktionszunahme kann bei 405 nm gemessen werden.

Cholinesterase (CHE; EC 3.1.1.8):

Die Aktivität wurde nach der Methode von Knedel und Böttger, 1967 (29) bestimmt. Das Enzym CHE spaltet Butyrylthiocholin in Butyrat und Thiocholin. Man bestimmt die Aktivität der CHE aus der Geschwindigkeit der durch diese Reaktion hervorgerufenen Zunahme an Thiocholin. Thiocholin reagiert mit Dithiobisnitrobenzoat unter Bildung von 2-Nitro-5-mercaptobenzoat, dessen Farbintensität bei 405 gemessen wird.

Das zur Untersuchung verwandte Blut wurde täglich aus der Armvene entnommen und nach einer halben Stunde bei 3000 r.p.m. für 5 Minuten zentrifugiert. In dem dabei gewonnenen Serum wurden anschließend die photometrischen Tests mit dem Spektralphotometer PM 6 der Firma Zeiss, Oberkochen, bzw. mit dem Zeiss Spektralphotometer DM 4 und dem linearen Potentiometerschreiber Servogor RS der Firma Metrawatt GmbH, Nürnberg, aufgezeichnet. Alle Bestimmungen erfolgten bei 25° C; die Aktivitäten der Enzyme wurden als Units/l berechnet. Sämtliche Untersuchungen wurden in Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert berechnet.

2.5. Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungsmethoden

Die Leberstanzzylinder wurden sofort nach der Punktion in 4 %igem Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. An den Schnitten wurden folgende Färbungen vorgenommen: H. E. Goldner, Versilberung (Gomori), Berliner-Blau-Reaktion und Shikata.

Ein Teil der Gewebsproben wurde sofort nach der Punktion in Würfel von ca. 1 mm Länge zerkleinert und in 2,5 %igem Glutaraldehyd mit 0,1 M Cacodylatpuffer (360 mosm, pH 7,4) für mindestens 2 Stunden fixiert. Nach 2-maligem Spülen in 0,1 M Cacodylatpuffer mit

7,6 %iger Saccharose für jeweils 10 min. erfolgte eine Nachfixation in 1 %iger OsO_4-Lösung für 60 min. Nach Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe wurden die Gewebsproben in Epon eingebettet (31).

Von jeder Leberbiopsie wurden 6 Proben eingebettet. Von sämtlichen Blöckchen wurden Semidünnschnitte angefertigt. Nach Durchmusterung mit dem Lichtmikroskop wurden jeweils 3 Blöckchen ausgewählt und mit einem Ultramikrotom (Fa. Reichert) dünngeschnitten. Die Dünnschnitte wurden in Bleicitrat und Uranylacetat nachkontrastiert. Betrachtung und Fotografie der Präparate erfolgte mit einem Elmiskop 101 (Siemens).

Tab. 2 Übersicht

Aufschlüsselung der einzelnen Intoxikationsfälle nach Kohlenwasserstoffart, Menge, Zeit bis Hyperventilationsbeginn, Hyperventilationsdauer und Leberhistologie

Nr.	Patient	Kohlenwasserstoffart	Menge (ml)	Zeit bis Hyperventilationsbeginn (h)	Hyperventilationsdauer (Tage)	Leberhistologie
1	M.J.	1,2 Dichloräthan	40	6	8	Kein Hinweis auf Leberzellschädigung
2	S.I	1,2 Dichloräthan	8	3	8	Kein Hinweis auf Leberzellschädigung
3	M.Y.	1,2 Dichloräthan	5	9	3	Minimale Verfettung
4	R.Ka	1,2 Dichloräthan	10	5	11	Mittelgradige Verfettung der Leberzellen mit Abräumreaktionen im Bereich vereinzelter Leberzellnekrosen
5	R.Ke	1,2 Dichloräthan	8	144	5	Mäßige toxische Leberzellverfettung
6	M.K	1,2 Dichloräthan	7,5	14	5	Mittelgrobtropfige, zentrolobuläre Verfettung und geringfügige unspez. reakt. Hepatitis
7	R.K.	1,2 Dichloräthan	10	10	4	Lipofuszinose und geringe, herdförmige, unspez. reakt. Hepatitis
8	M.B.	1,2 Dichloräthan	80	4	12	Punktion abgelehnt
9	F.Di.B.	1,2 Dichloräthan	10	10	4	Punktion abgelehnt

Nr.	Patient	Kohlenwasserstoffart	Menge (ml)	Zeit bis Hyperventilationsbeginn (h)	Hyperventilationsdauer (Tage)	Leberhistologie
10	H.A.	Chloroform	50	6	19	Ausgeprägte Sternzellproliferation mit Pigmentspeicherung Keine Verfettung
11	F.D.	Tetrachlorkohlenstoff	30	9	11	Kein Hinweis auf Leberzellschädigung
12	A.E.	Tetrachlorkohlenstoff	20	7	4	Schwere, feintropfige Leberzellverfettung. Keine nennenswerten Leberzellnekrosen
13	M.H.	Tetrachlorkohlenstoff	100	8	9	Mäßiggradige, zentrolobuläre, feintropfige Verfettung neben älteren zentrolobulären Zellnekrosen
14	V.W.	Tetrachlorkohlenstoff	mehrere Tage während der Arbeit inhaliert	96	4	Mäßige herdförmige gemischttropfige Verfettung sowie Leberzellschädigung vom Hepatitistyp
15	D.H.	Tetrachlorkohlenstoff	"	144	7	Mittelgradige, läppchenzentralbetonte Verfettung sowie ausgedehnte läppchenzentrale Gruppen von Einzelzellnekrosen mit Sternzellreaktion
16	R.H.	Tetrachlorkohlenstoff	"	24	5	Geringe Residuen eines Lebezellschadens bei CCl_4-Intox. neben einer diskreten Verfettung der Leber

Nr.	Patient	Kohlenwasserstoffart	Menge (ml)	Zeit bis Hyperventilationsbeginn (h)	Hyperventilationsdauer (Tage)	Leberhistologie
17	H.L.	Trichloräthylen	50	12	7	Schwere, vorwiegend großtropfige Leberzellverfettung i.S. einer alkoholischen Fettleber
18	U.K.	Trichloräthylen	5	17	4	Punktion abgelehnt
19	A.B.	Essigsäure-Äthylester		72	3	Schocknekrosen der Leber
20	T.Z.	Perchloräthylen Trichloräthylen Methylchlorid Benzin	40 20 20 20	10	9	Kein Hinweis auf Leberzellschädigung
21	J.S.	1,2 Dichloräthan Trichloräthan	60 90	8	1	Diffuse, mittelgrob- bis grobtropfige Verfettung und diskrete, relativ frische Lebernekrosen, Pericholangitis
22.	W.M.	Trichloräthylen Tetrachlorkohlenstoff, Perchloräthylen Äther	inhaliert	3	5	Punktion abgelehnt

3. Ergebnisse

3.1. Säure-Basen-Haushalt

Der Säure-Basen-Haushalt wurde unter der Hyperventilationstherapie stündlich bestimmt, um eine respiratorische Alkalose und der damit verbundenen Verstärkung der Intoxikationserscheinungen sofort erkennen und gegebenenfalls therapeutisch beeinflussen zu können. Eine Übersicht über 5 Patienten mit Vergiftungen durch 1,2-Dichloräthan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Trichloräthylen und einem Kohlenwasserstoffgemisch gibt Tabelle 3.

Das AMV betrug unter der Hyperventilationstherapie 21 - 29 l/min. Die Meßwerte für pO_2, pCO_2 HCO_3 und pH lagen während der gesamten Hyperventilationsbehandlung überwiegend in den von Siegenthaler angegebenen Normbereichen (38). Zweimal war der pO_2 geringgradig erhöht, ebenso der pCO_2, lediglich bei einem Patienten trat eine leichte Alkalose auf (Tab. 3). Eine mäßiggradige Erhöhung des Standardbikarbonats wurde in 2 Fällen beobachtet (Tab. 3).

Tab. 3 Säure-Basen-Analyse unter der Hyperventilationsbehandlung

Die stündliche Blutgasanalyse zeigte bei verschiedenen Intoxikationen unter der Hyperventilationsbehandlung keine wesentlichen Abweichungen von der Norm.

	pO_2 (mm Hg)	pCO_2 (mm Hg)	pH	HCO (mval/l)
Normalwerte	81 - 99	35 - 45	7,36 - 7,44	22 - 26
Patient 7 *)	100 ± 11	49 ± 1	7,37 ± 0,01	26 ± 2
Patient 10	103 ± 4	45 ± 3	7,41 ± 0,01	27 ± 1
Patient 12	95 ± 2	50 ± 3	7,33 ± 0,03	23 ± 1
Patient 17	84 ± 16	42 ± 3	7,47 ± 0,02	29 ± 1
Patient 22	87 ± 5	41 ± 2	7,40 ± 0,02	24 ± 1

*) Die Zahlen entsprechen der Reihenfolge der Patienten unter 3 sowie Tabelle 2.

3.2. 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

3.2.1. Martina J.

Die 17-jährige Patientin hatte einen Suizidversuch mit 20 Kapseln Nobrium 5 - insgesamt 100 mg Medazepam - sowie 1/2 Flasche Marament^{R} entsprechend etwa 40 ml 1,2-Dichloräthan unternommen. Sie erbricht zu Hause und gelangt 2 Stunden nach der Intoxikation in eine auswärtige Universitätsklinik. Nach einer Magenspülung erhält die Patientin 200 ml Paraffinöl. 1 Stunde später wird eine forcierte Diurese eingeleitet und nach 3 weiteren Stunden erfolgt die Verlegung auf unsere Intensivstation. Bei der voll ansprechbaren Patientin wird sofort mit der Hyperventilationstherapie begonnen.

Die Enzymaktivitäten im Serum zeigen im weiteren Verlauf folgendes Bild: In den ersten beiden Tagen kommt es nur zu geringen Veränderungen der Serumenzymaktivitäten, danach steigen die Transaminasen deutlich an und erreichen am 8. Tag der Hyperventilationstherapie mit 57 U/l für die GOT und mit 96 U/l für die GPT ihre maximalen Aktivitäten (Abb. 1). Zu diesem Zeitpunkt wird die Hyperventilationsbehandlung wegen fehlender Kooperation seitens der Patientin abgebrochen. Bereits am 6. Tage der Therapie erreicht die GlDH mit 6 U/l ihren Höchstwert. Im weiteren Verlauf sinken die Werte der Transaminasen bis zum 14. Tag auf 21 U/l für die GOT und auf 47 U/l für die GPT ab. Eine wesentliche Aktivitätsänderung anderer Serumenzyme konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 4).

Beginnend am 5. Tag der Hyperventilationstherapie konnte Dichloräthan in der Ausatemluft nicht mehr festgestellt werden. Das AMV betrug unter der Therapie 19 - 25 l/min. Eine Laparoskopie mit Leberblindpunktion wird am 15. Tag nach der Intoxikation durchgeführt. Histologisch finden sich dabei keine Hinweise auf eine Leberschädigung (Abb. 2).

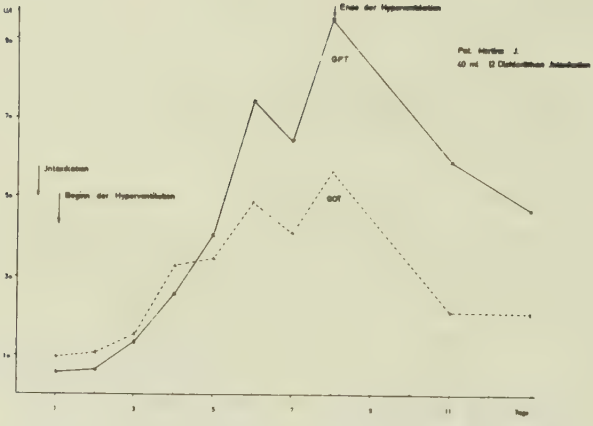


Abb. 1 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tab. 4 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 40 ml 1,2-Dichloräthan

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CH (U/
1.	10	6	0	141	11	7	430
2.	10	6	0	145	11	5	418
3.	15	14.	2	138	12	3	385
4.	38	26	2	130	11	7	384
5.	38	41	4	118	15	6	370
6.	48	74	6	127	12	10	382
7.	41	64	3	127	18	13	368
8.	57	96	-	-	-	-	319
11.	21	59	-	-	-	-	-
14.	21	47	-	-	-	-	-

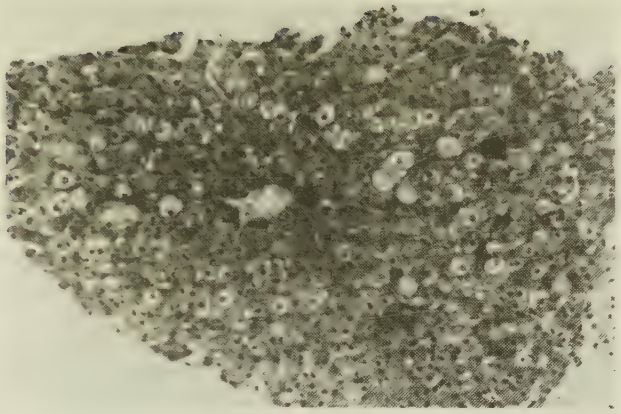


Abb. 2 Histologisches Präparat nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 160-fach.
Nach 8-tägiger Hyperventilationsbehandlung findet sich am 15. Tag nach der Intoxikation histologisch kein Hinweis auf eine Leberzellschädigung.

3.2.2. Sylvia T.

Die 24-jährige S. T. hatte versehentlich 1 Eßlöffel des Rheumamittels Marament^{R} eingenommen, das entspricht etwa 8 ml 1,2-Dichloräthan. Die Patientin erbricht sofort. Im örtlichen Krankenhaus wird eine Magenspülung durchgeführt, die Patientin erhält Paraffinöl. An den ersten beiden Tagen der Hyperventilationstherapie werden 2 - 2,5 ppm 1,2-Dichloräthan in der Ausatemluft festgestellt.

Unter der 8-tägigen Hyperventilationsbehandlung bleiben alle Enzymaktivitäten im Normbereich (Tab. 5). Am 8. Tage nach der Intoxikation wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt, histologisch fand sich dabei kein Hinweis auf eine Leberzellschädigung (Abb. 3).

Tab. 5 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 8 ml 1,2-Dichloräthan

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CH (U/
1.	12	12	0	132	14	12	46
2.	14	15	0	135	13	11	45
3.	13	17	0	120	13	12	42
4.	13	18	0	136	12	14	46
5.	12	18	1,5	132	12	12	38
6.	11	17	0	135	12	13	39
7.	10	16	0	135	13	16	40
8.	12	14	0,2	138	13	16	42
9.	11	11	0,1	111	12	11	--

Abb. 3 Histologisches Präparat nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 187,5-fach.
Am 8. Tage nach der Intoxikation durch 8 ml 1,2-Dichloräthan zeigte sich kein Hinweis auf eine Leberzellschädigung.

3.2.3. Mustafa Y.

Der 48-jährige Patient nahm irrtümlicherweise 1 Teelöffel Marament^{R} oral auf, entsprechend etwa 5 ml 1,2-Dichloräthan. 3 Minuten später erbrach er und kam mit starker Übelkeit in ein auswärtiges Krankenhaus, wo er konservativ behandelt wurde. 9 Stunden nach der Intoxikation wurde der Patient auf die hiesige Intensivstation zur Hyperventilationsbehandlung verlegt. Bei der Aufnahme waren 3 ppm 1,2-Dichloräthan in der Ausatemluft nachweisbar.

Das AMV unter der Therapie schwankte zwischen 20,4 und 42,6 l/min.

Unter der Hyperventilationsbehandlung blieben die Aktivitäten der Serumenzyme nahezu konstant und waren im Normbereich, so daß die Therapie nach 3 Tagen beendet werden konnte (Tab. 6).

20 Tage nach der Intoxikation wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Es fand sich histologisch eine mäßiggradige toxische Verfettung (Abb. 4).

Tab. 6 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 5 ml 1,2-Dichloräthan
Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CH (U/
1.	11	10	0,6	136	12	10	782
2.	9	9	0	132	11	7	673
3.	10	10	0	138	13	10	793
4.	19	17	0	136	17	6	692

Abb. 4 Histologisches Präparat nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 120-fach.
Minimale Verfettung einzelner Leberzellen 20 Tage nach oraler Aufnahme von 5 ml 1,2-Dichloräthan und 3-tägiger Hyperventilationsbehandlung.

3.2.4. Rüstem Ka.

Bei dem 35-jährigen Patienten R. Ka. lag eine akzidentelle Marament^{R}-Intoxikation vor. Die aufgenommene Giftmenge betrug ca. 10 ml 1,2-Dichloräthan. Nach der Vergiftung erbrach der Patient und wurde in leicht benommenen Zustand in ein auswärtiges Krankenhaus aufgenommen, wo er wiederum mehrmals erbrach. 6 Stunden nach der Intoxikation wurde er auf die hiesige Intensivstation zur Hyperventilationsbehandlung verlegt. Zunächst wurde eine Magenspülung durchgeführt, anschließend erhielt er oral Paraffinöl und 6 Tage lang 7500 E Liquemin pro Tag.

In den 11 Tage der Hyperventilationsbehandlung schwankte das AMV zwischen 24 und 26 l/min.

Bei den Enzymaktivitäten zeigte sich das charakteristische Bild der Dichloräthanvergiftung (Tab. 7). Die GOT zeigte mit 89 U/l am 6. Tag, die GPT mit 75 U/l und die GlDH mit 32 U/l ihre maximalen Aktivitäten. Diese Werte fielen bis zum Ende der Hyperventilationsbehandlung auf 21 U/l für die GOT, auf 50 U/l für die GPT und auf 13 U/l für die GlDH ab. Auffallend war das Verhalten der GGT. Ihr Höchstwert wurde am 6. Tag nach der Intoxikation mit 173 U/l erreicht, am Ende der Hyperventilationszeit war er auf 89 U/l gesunken.

Am 11. Tag nach der Intoxikation erfolgte die Leberblindpunktion. Es zeigte sich eine mittelgradige Verfettung der Leberzellen mit Abräumreaktionen im Bereich einzelner Leberzellnekrosen (Abb. 5).

Tab. 7 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 10 ml 1,2-Dichloräthan

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	23	39	12	183	18	47	5630
2.	-	35	-	-	-	-	-
4.	-	-	-	210	-	-	-
5.	40	42	-	255	-	-	5000
6.	89	75	32	262	31	173	4800
8.	21	54	14	232	29	116	4470
11.	21	50	13	203	26	89	4980

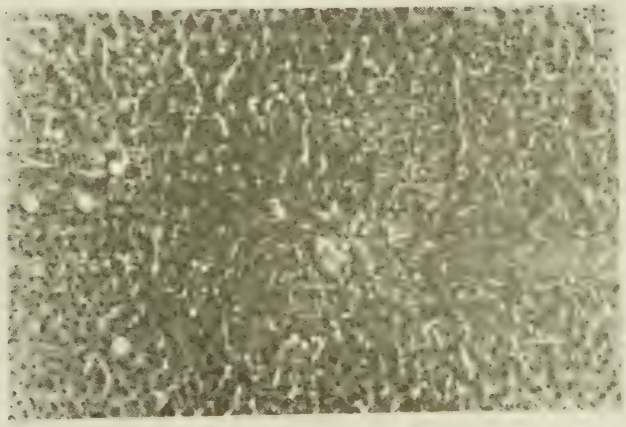


Abb. 5 Leberhistologie nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 120-fach.
Das Punktionsgewebe vom 11. Tag nach oraler Aufnahme von 10 ml 1,2-Dichloräthan und 11-tägiger Hyperventilationsbehandlung zeigt eine mittelgradige Verfettung der Leberzellen mit Abräumreaktionen im Bereich vereinzelter Leberzellnekrosen.

3.2.5. Reeci Ke.

Der 34 Jahre alte R. Ke. hatte versehentlich 1 Eßlöffel des Rheumamittels Marament^{R} zu sich genommen. Zunächst erfolgt die stationäre Aufnahme in einem auswärtigen Krankenhaus. Hier erhielt der Patient Paraffinöl, Antabus und Heparin, und es wurde eine forcierte Diurese eingeleitet. Nach 6 Tagen wurde er zur Hyperventilationstherapie auf die Düsseldorfer Intensivstation verlegt. R. Ke. war ansprechbar. Beim Versuch einer Magenspülung trat starkes Erbrechen auf.

In den ersten 4 Tagen während des stationären Aufenthaltes im auswärtigen Krankenhaus blieben die Enzymaktivitäten für die GOT und GPT nahezu konstant im Bereich der Norm (Abb. 6). Es folgte nun ein schneller Anstieg mit einem Aktivitätsgipfel von 42 U/l bei der GOT, 104 U/l bei der GPT und 62 U/l bei der GlDH am 6. Tag. Mit dem Einsetzen der Hyperventilation am 6. Tag kam es nun zu einem fast parallelen Abfall der Aktivitäten dieser 3 Enzyme. Am Ende der 6-tägigen Hyperventilationszeit hatte sich die GOT mit 15 U/l normalisiert, während die GPT mit 43 U/l und die GlDH mit 8 U/l weiterhin erhöht blieben (Abb. 6). Besonders auffallend war bei diesem Fall das Verhalten der LAP. Ihr Maximum wurde zu Beginn der Behandlung mit 82 U/l gemessen. Die Aktivität sank dann auf ein Minimum von 15 U/l innerhalb von 2 Tagen ab und stieg dann bis zum Ende der Hyperventilation auf 56 U/l an. Es konnten bei den anderen beobachteten Serumenzymen keine signifikanten Veränderungen beobachtet werden (Tab. 8). Das AMV schwankte unter der Hyperventilationsbehandlung um 25 l/min.

6 Tage nach der Intoxikation wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Es zeigte sich dabei eine mäßige toxische Leberzellverfettung (Abb. 7).

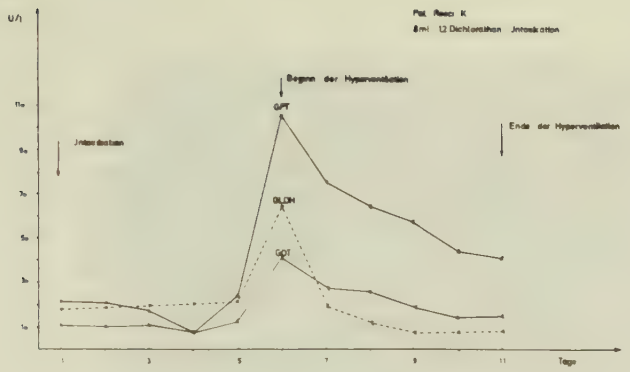


Abb. 6 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Angaben als U/l Serum.

Tab. 8 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 8 ml 1,2-Dichloräthan

DieEnzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	11	22	-	-	-	-	-
2.	10	21	-	-	-	-	-
3.	11	17	-	-	-	-	-
4.	8	8	-	-	-	-	-
5.	12	23	-	-	-	-	-
6.	42	104	62	366	82	130	5640
7.	28	75	20	365	16	113	4970
8.	27	65	12	369	15	107	4760
9.	18	58	8	345	25	100	4640
10.	14	44	8	306	31	89	4650
11.	15	43	8	313	56	92	5020

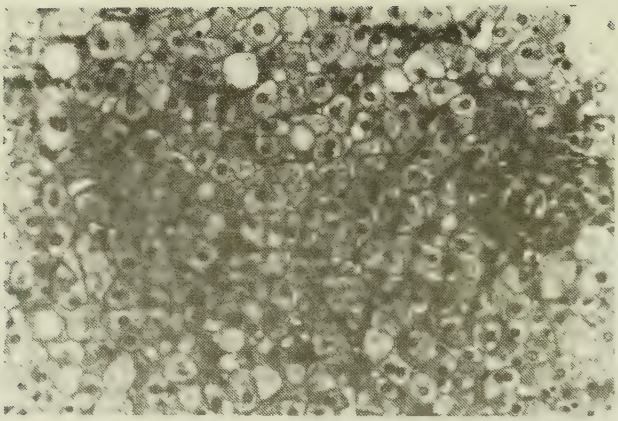


Abb. 7 Histologisches Präparat nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 250-fach.
Nach 5-tägiger Hyperventilationsdauer zeigt sich am 6. Tag nach der Intoxikation eine mäßige toxische Leberzellverfettung.

3.2.6. Mehmet K.

Der 26 Jahre alte ausländische Arbeitnehmer M. K. hatte aus Unwissen 1,5 Teelöffel des Rheumamittels Marament^{R} entsprechend etwa 7,5 ml 1,2-Dichloräthan geschluckt. Er erbrach kurze Zeit später und wurde in das örtliche Krankenhaus aufgenommen, wo sofort eine Magenspülung durchgeführt wurde. Nach Rücksprache mit der Vergiftungszentrale in Bonn wurde er zur schnellen pulmonalen Elimination des 1,2-Dichloräthans auf unsere Intensivstation verlegt. Vierzehn Stunden nach der Vergiftung konnte mit der Hyperventilationsbehandlung begonnen werden.

Das AMV unter der 5-tägigen Hyperventilationstherapie schwankte zwischen 25 und 30 l/min.

Bei den täglich bestimmten Serumenzymaktivitäten zeigte sich ein Maximum für die GOT und GlDH am 4. Tag, für die GPT am 9. Tag nach der Intoxikation, wobei diese Meßwerte im Normbereich lagen. Auffällig ist das Verhalten der GGT. Sie ist über den gesamten Beobachtungszeitraum erhöht und erreicht am 8. Tag mit 47 U/l ihre maximale Aktivität. Die anderen bestimmten Serumenzymaktivitäten lagen im Normbereich (Tab. 9).

Am 8. Tag nach der Intoxikation wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Sie zeigte eine fein- bis mittelgrobtropfige, zentrolobuläre Verfettung der Leber.

Tab. 9 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 7,5 ml 1,2-Dichloräthan

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	8	11	2	144	29	6240
2.	8	8	3	133	31	5220
3.	7	8	2	136	24	5220
4.	16	15	9	130	33	4250
5.	15	16	7	145	34	4090
6.	12	15	3	162	34	4310
7.	9	15	3	153	38	4540
8.	11	16	3	170	47	5000
9.	12	18	5	160	43	4880
10.	12	18	6	147	42	4610
11.	10	17	6	141	40	4700
12.	8	14	1	124	30	4160
13.	7	14	3	133	30	4310

3.2.7. Riza K.

Der 37-jährige Patient hatte versehentlich 1 Schluck des Rheumamittels Marament^{R} zu sich genommen. 1/2 Stunde später erbrach er z. T. blutig und wurde vom örtlichen Krankenhaus zur Hyperventilationsbehandlung nach Düsseldorf verlegt.

Bei seiner Ankunft war Dichloräthan in der Ausatemluft nicht feststellbar. Es wurde sofort mit der Hyperventilationstherapie begonnen, wobei das AMV unter der 4-tägigen Hyperventilationsbehandlung schwankte zwischen 20,7 und 35 l/min.

Ein wesentlicher Anstieg der Serumenzymaktivitäten konnte nicht beobachtet werden. Die GOT, GPT und GlDH erreichen am 6. Tag nach Intoxikation ihre maximale Aktivität. Im einzelnen wurden gemessen: GOT 27 U/l, GPT 19 U/l, GlDH 10 U/l (Abb. 8). Ansonsten lagen die Meßwerte überwiegend im Bereich der Norm (Tab. 10).

Am 10. Tag nach der Intoxikation wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Es zeigt sich eine deutliche Lipofuszinose und eine geringe, herdförmige, unspezifisch reaktive Hepatitis.

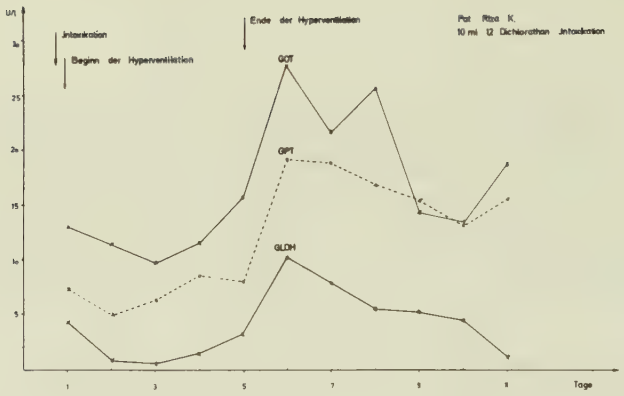


Abb. 8 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tab. 10 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 10 ml 1,2-Dichloräthan

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	13	8	4	151	10	16	5410
2.	11	5	1	145	10	15	5110
3.	10	6	1	139	9	15	4040
4.	11	9	2	135	7	17	4720
5.	15	8	3	118	8	14	4630
6.	27	19	10	132	8	16	4880
7.	22	19	8	120	8	16	4910
8.	25	17	6	117	10	16	5270
9.	14	15	5	121	10	16	5540
10.	13	13	4	127	9	15	5810
11.	19	16	1	106	7	20	3480
12.	11	10	2	114	9	14	4200

3.2.8. Milihat B.

Die 15 Jahre alte Milihat B. trank in suizidaler Absicht 1 Flasche Marament^{R}, das sind ca. 80 ml 1,2-Dichloräthan. Sie erbrach zu Hause und kam 4 Stunden später zur Hyperventilationsbehandlung nach Düsseldorf.

Bei der Aufnahme war die Patientin ansprechbar und klagte über starke Übelkeit. 5 ppm 1,2-Dichloräthan waren in der Ausatemluft feststellbar. Es wurde eine Magenspülung durchgeführt und anschließend eine Hyperventilationstherapie eingeleitet. Die Hyperventilationsdauer betrug 12 Tage. Das AMV schwankte unter der Hyperventilationsbehandlung zwischen 20 und 33 l/min.

Nach 4 Tagen ohne nennenswerte Aktivitätsveränderungen kam es vom 5. Tag an bei den Transaminasen zu einem deutlichen Aktivitätsanstieg. Das Maximum war am 7. Tag mit 58 U/l für die GOT und 85 U/l für die GPT erreicht. Die GOT normalisierte sich bis zum 9. Tag, die GPT war auch am 12. Tag nach Intoxikation mit 45 U/l Serum erhöht. Ähnliches Verhalten zeigte auch die GlDH. Ihr Aktivitätsgipfel von 15 U/l Serum stimmte mit dem für die GOT und GPT überein. Am Ende der 12-tägigen Behandlung war sie mit 6 U/l Serum noch gering erhöht (Tab. 11). Eine Laparoskopie wurde auf Wunsch der Patientin nicht durchgeführt.

Tab. 11 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 80 ml 1,2-Dichloräthan

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	5	5	1	66	12	11	5110
2.	6	6	0	61	12	9	4380
3.	7	5	1	76	12	6	4590
4.	7	7	1	74	15	10	4540
5.	11	12	0	77	37	12	4590
6.	28	35	7	80	13	14	4410
7.	58	85	15	93	23	25	4200
8.	26	68	2	120	20	30	3910
9.	17	57	2	109	26	31	4110
10.	19	55	8	130	17	33	4500
11.	19	55	8	117	16	30	3750
12.	16	45	6	104	14	28	3450

3.2.9. Francesco Di B.

Der 44 Jahre alte Patient Fr. Di B. hatte versehentlich mehrere Schluck Marament^{R} zu sich genommen insgesamt etwa 10 ml 1,2-Dichloräthan. Er führte sofort Erbrechen herbei und kam 3 Tage nach der Intoxikation zur Hyperventilationsbehandlung auf unsere Intensivstation. Zu diesem Zeitpunkt waren noch 2,5 ppm 1,2-Dichloräthan in der Ausatemluft nachweisbar. Er erhielt 1,5 l Na_2SO_4 und 200 ml Paraffinöl.

Zu Beginn der 4-tägigen Hyperventilationstherapie, bei der das AMV um 28 l/min schwankte, waren sämtliche Enzymaktivitäten im Normbereich. Es verging ein Zeitraum von 6 Tagen ohne nennenswerte Aktivitätsveränderungen, dann setzte ein langsamer Aktivitätsanstieg der GOT und GPT im Serum ein. Ihre Maximalwerte waren am 12. Tag nach der Intoxikation mit GOT 43 U/l und GPT 69 U/l erreicht. Im Laufe der weiteren Behandlung sanken sie wieder auf GOT 20 U/l und GPT 51 U/l ab (Abb.9). Alle anderen Enzymaktivitäten sind unauffällig.

Eine Laparoskopie oder Leberblindpunktion wurde auf Wunsch des Patienten nicht durchgeführt.

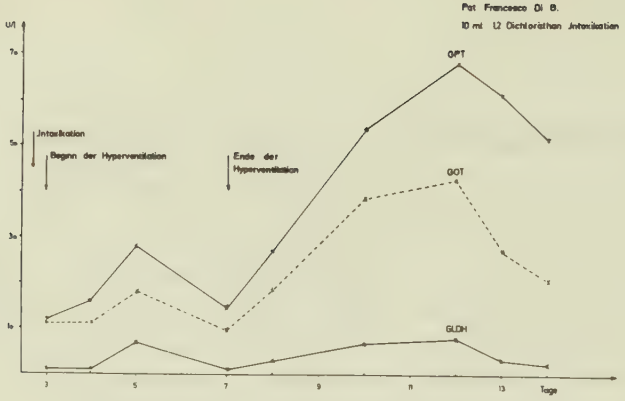


Abb. 9 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach 1,2-Dichloräthan-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tab. 12 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 10 ml 1,2-Dichloräthan

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
3.	10	11	1	162	15	15	5680
4.	11	16	1	181	14	18	6310
5.	18	28	7	115	14	15	3980
7.	9	14	1	76	8	7	2420
8.	18	27	3	147	14	19	4550
10.	38	54	7	156	15	23	5280
12.	43	69	8	153	17	25	5630
13.	27	61	3	141	17	23	5340
14.	20	51	2	142	17	22	5810

3.3. Chloroform

3.3.1. Herbert A.

Der 21-jährige Maler H. A. trank aus Versehen 50 ml einer reinen Chloroform-Lösung, die er in einer Bierflasche aufbewahrt hatte. Kurz darauf wurde er bewußtlos, und Streckkrämpfe traten auf. 6 Stunden später erfolgte die Einlieferung auf die hiesige Intensivstation zur Hyperventilationstherapie, wo man ihm Paraffinöl gibt und mehrere Einläufe macht. Das AMV unter der 19 Tage langen Hyperventilationsbehandlung schwankte zwischen 26 und 34 1/min.

Der Kurvenverlauf der Leberenzyme, den wir in diesem Fall beobachten konnten, zeichnet sich durch eine Zweigipfligkeit aus (Abb. 10) und unterscheidet sich daher von der Vergiftung mit anderen halogenierten Kohlenwasserstoffen (Abb. 1, 12, 18, 25). Der erste Aktivitätsgipfel stellte sich für die GOT am 2. Tag mit 850 U/l und für die GPT am 3. Tag mit 1330 U/l ein. Es kam dann zu einem Abfall der Transaminasen bis zum 10. Tag nach der Intoxikation, woran sich ein erneuter Aktivitätsanstieg mit einem Maximum am 15. Tag von 300 U/l für die GOT und 890 U/l für die GPT anschloß. Nun fielen die Werte für die GOT und GPT schnell ab. Am Ende der Hyperventilationstherapie wurde die GOT mit 49 U/l und die GPT mit 305 U/l bestimmt. Bis zum 24. Tag nach der Intoxikation sanken diese Werte noch auf GOT 16 U/l und GPT 76 U/l ab (Abb. 10).

Am 24. Tag nach der Intoxikation wurde eine Laparoskopie mit Leberblindpunktion durchgeführt. Es findet sich histologisch eine ausgeprägte Sternzellproliferation mit Pigmentspeicherung aber keine Verfettung (Abb. 11).

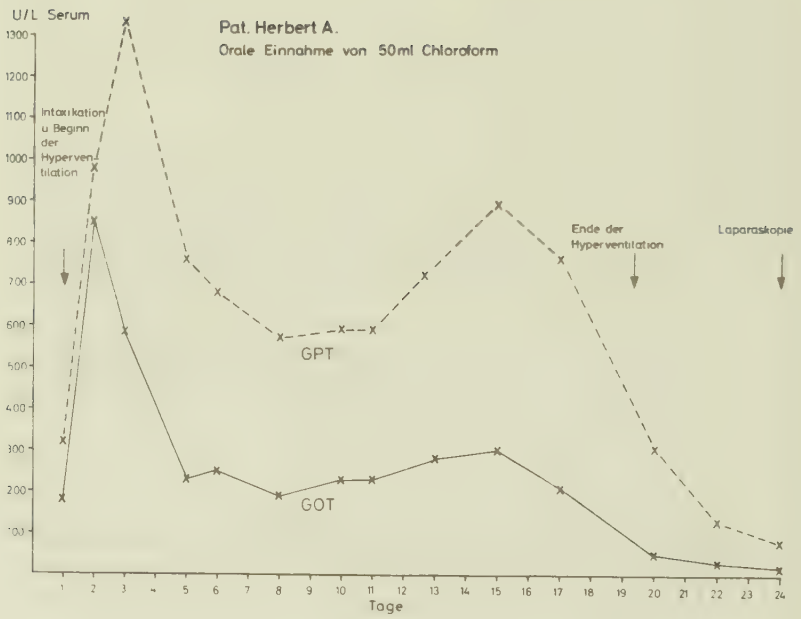


Abb. 10 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach Chloroform-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tab. 13 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 50 ml Chloroform

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	183	320	-	120	-	-	4500
2.	850	980	-	140	-	-	4600
3.	585	1330	-	-	-	-	-
5.	230	760	-	-	-	-	-
6.	250	680	-	135	-	-	-
7.	-	-	-	-	-	-	4920
8.	192	570	-	125	-	-	-
10.	230	590	-	-	-	-	-
11.	230	590	-	-	-	-	-
13.	280	720	-	-	-	-	4530
15.	300	890	-	170	-	-	-
17.	210	760	-	190	-	-	-
18.	-	-	-	-	-	-	6750
19.	49	305	-	-	-	-	-
22.	26	133	-	-	-	-	-
24.	16	76	-	75	-	64	-

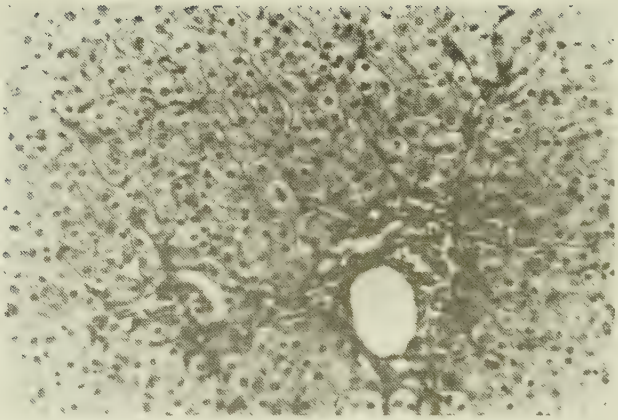


Abb. 11 Leberhistologie nach Chloroform-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 187,5-fach.
Am 24. Tag nach der Intoxikation durch 50 ml Chloroform erfolgte eine Laparoskopie mit Punktion der Leber. Histologisch zeigt sich dabei eine ausgeprägte Sternzellproliferation mit Pigmentspeicherung ohne Zeichen einer Verfettung.

3.4. Tetrachlorkohlenstoff-Intoxikation

3.4.1. Orale Aufnahme von CCl_4

3.4.1.1. Friedhelm D.

Der 15-jährige Patient hatte in suizidaler Absicht ca. 30 ml CCl_4 getrunken. Nach zweimaligem Erbrechen, Magenspülung und Gabe von Paraffinöl wurde der Patient von seinem Heimatort aus auf die hiesige Intensivstation verlegt, wo 9 Stunden nach der Intoxikation bei vollem Bewußtsein mit der Hyperventilationstherapie begonnen wurde. Das AMV während der Hyperventilationsbehandlung schwankte zwischen 18 und 22 l/min. Am 11. Tag nach der Intoxikation wurde die Hyperventilationsbehandlung abgebrochen. CCl_4 konnte in den ersten 4 Tagen nach der Vergiftung in der Ausatemluft festgestellt werden.

Vom 3. Tag nach der Intoxikation an zeigten sich deutliche Aktivitätsanstiege der GlDH, GOT und GPT auf das 5 bis 6-fache der Ausgangswerte. Das Maximum war am 4. Tag erreicht (GOT 59 U/l, GPT 56 U/l, GlDH 18 U/l). Im weiteren Verlauf kam es zu einer raschen Normalisierung der GOT und GlDH bis zum 7. Tag, wohingegen die GPT erst vom 11. Tag an Normalwerte erreichte (Abb. 12). Nennenswerte Änderungen anderer Serumenzymaktivitäten konnten unter der Hyperventilationsbehandlung nicht festgestellt werden.

Am 13. Tag nach der Vergiftung erfolgte eine Leberblindpunktion, wobei histologisch kein Hinweis auf eine Leberzellschädigung nachweisbar war (Abb. 13).

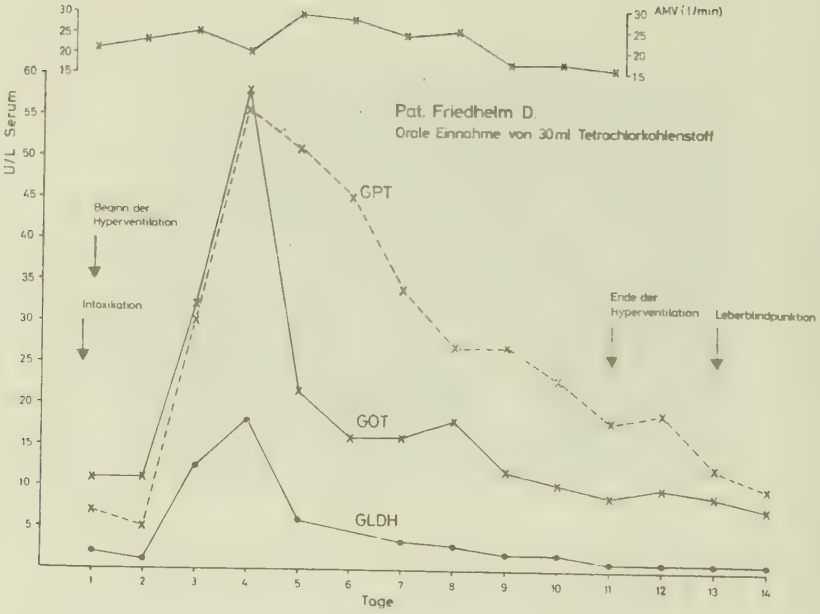


Abb. 12 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach CCl_4-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tab. 14 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 30 ml Tetrachlorkohlenstoff

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	11	7	2	503	11	10	5840
2.	11	5	1	465	10	5	4200
3.	32	30	15	456	11	13	5560
4.	59	56	18	442	11	10	4950
5.	19	51	6	369	10	10	4250
6.	16	45	-	394	9	21	3970
7.	16	34	4	384	10	13	4270
8.	18	27	3	362	10	13	4310
9.	12	27	2	380	10	20	4470
10.	10	23	2	366	9	21	4790
11.	9	18	1	353	11	22	5000
12.	10	19	1	369	12	15	4930
13.	9	12	1	318	10	13	4360

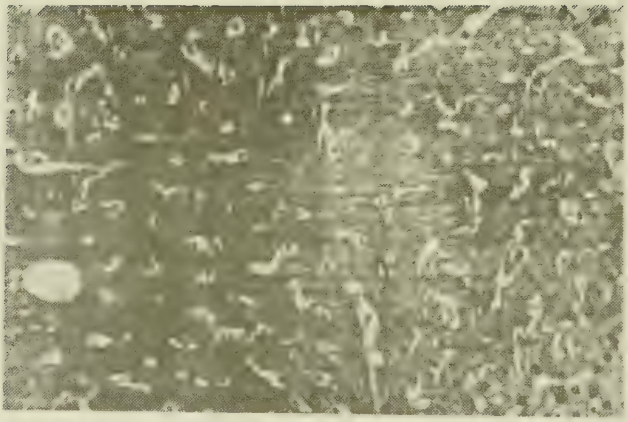


Abb. 13 Leberhistologie nach CCl_4-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 250-fach.
Die Leberblindpunktion am 13. Tag nach der Intoxikation zeigt histologisch keinen Hinweis auf eine Leberzellschädigung.

3.4.1.2. Angelika E.

Die 14 Jahre alte Patientin hatte in suizidaler Absicht ca. 20 ml CCl_4 getrunken. Nach Magenspülung, Gabe von Paraffinöl und Einleitung einer Infusionsbehandlung an ihrem Heimatort wurde sie nach 7 Stunden auf die hiesige Intensivstation verlegt, wo sofort mit der Hyperventilationstherapie begonnen wurde. Auf dem Transport hierher hatte sie mehrfach erbrochen und eingenäßt. Die Aufnahmeuntersuchung ergab klinisch keine Besonderheiten. Die Hyperventilationsbehandlung wurde sofort eingeleitet, 4 Tage lang durchgeführt und dann auf Wunsch der Patientin abgebrochen. Das AMV zeigte Werte zwischen 23 und 30 l/min.

In den ersten Tagen nach der Intoxikation kommt es zu einem raschen Anstieg der Transaminasen. Am 4. Tag haben die GOT mit 49 U/l und die GPT mit 34 U/l ihre höchsten Aktivitäten erreicht. Das Maximum der GlDH fand sich am 3. Tag nach der Intoxikation mit 4 U/l. Dem schnellen Anstieg dieser 3 Serumenzymaktivitäten folgte eine rasche Normalisierung. Normwerte fanden sich für die GOT und GPT vom 8. Tag, für die GlDH vom 4. Tag an. Nennenswerte Aktivitätsänderungen anderer Serumenzyme konnten unter der Hyperventilationsbehandlung nicht festgestellt werden (Tab. 15).

Am 8. Tag nach der Intoxikation wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Lichtmikroskopisch fand sich eine schwere, feintropfige Leberzellverfettung ohne nennenswerte Nekrosen (Abb. 14).

Tab. 15 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 30 ml Tetrachlorkohlenstoff

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	17	12	0	220	24	2	5110
2.	23	17	2	221	22	7	5859
3.	30	34	4	239	21	11	5632
4.	49	34	2	248	21	8	5473
5.	42	32	1	262	23	15	5518
6.	25	26	0	221	20	14	4837
7.	22	22	1	215	17	11	4542
8.	20	15	0	224	20	12	4474

Abb. 14 Leberhistologie nach CCl_4-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 160-fach.
Am 8. Tag nach der Vergiftung erfolgte die Leberblindpunktion. Die Histologie zeigt eine schwere, feintropfige Leberzellverfettung.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Leber steht die Mitochondrienschädigung im Vordergrund, wobei die Matrix aufgehellt erscheint und die unregelmäßig angeordneten Cristae stark vermindert sind. Matrixgranula waren darstellbar. Zahlreiche Mitochondrien enthalten parakristalline Einschlüsse, die aus tubulusähnlichen Membranen bestehen und in der Längsachse der Mitochondrien verlaufen. Auffällig sind peribiliäre, dichte Körperchen und zahlreiche Microbodies. Lipofuszin ist insbesondere in der Umgebung des Gallepols angereichert (Abb. 15).

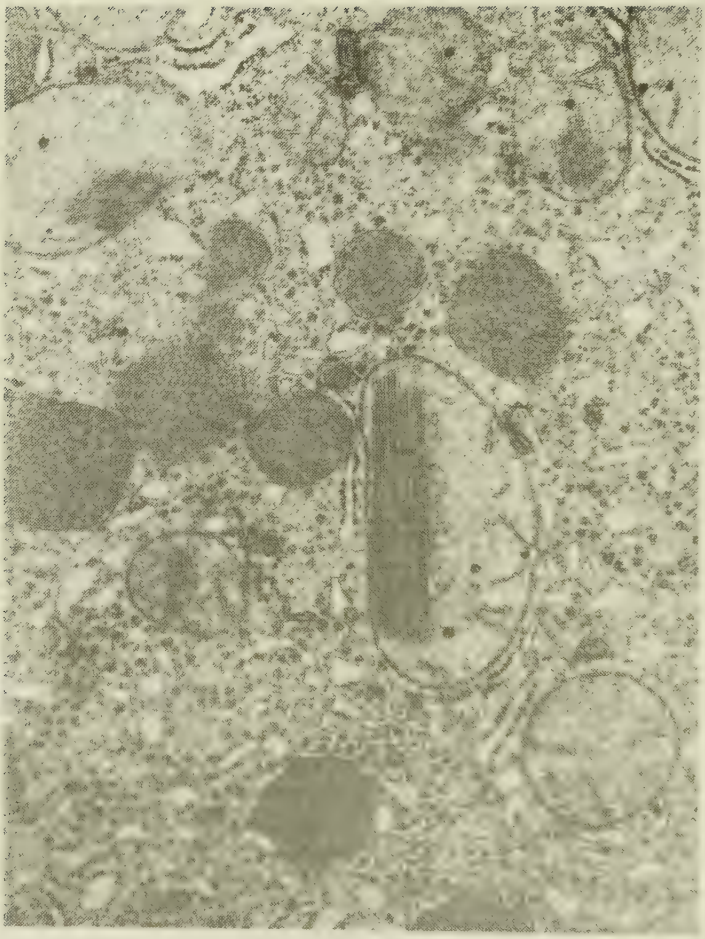


Abb. 15 Elektronenmikroskopisches Bild der Leberzelle nach oraler Aufnahme von 20 ml CCl_4

Vergrößerung 32000-fach.
In zahlreichen Mitochondrien sind die Cristae vermindert und unregelmäßig angeordnet. Zusätzlich kommen intramitochondriale parakristalline Einschlüsse vor. Daneben befinden sich zahlreiche Microbodies.

3.4.1.3. Malte H.

Der 40-jährige Patient hatte in suizidaler Absicht 100 ml 100 %ige CCl_4-Lösung zu sich genommen. Bei der Aufnahme in die örtliche Klinik war er noch voll ansprechbar. In Neuroleptanalgesie wird die Hyperventilationsbehandlung 8 Stunden nach der Intoxikation eingeleitet und der Patient zur weiteren Behandlung auf unsere Intensivstation verlegt. Bei der Übernahme konnte 20 ppm CCl_4 mit dem Gasspürgerät nachgewiesen werden. 30 Stunden später konnte CCl_4 nicht mehr nachgewiesen werden. Der Patient war jetzt nicht mehr ansprechbar. In der Anamnese fand sich ein Alkoholabusus. Das AMV der Hyperventilationsbehandlung schwankte zwischen 24,0 und 35,5 l/min. In den ersten 7 Tagen nach der Intoxikation war der Patient verwirrt und schläfrig.

Die Aktivitäten für die GOT, GPT und GlDH stiegen bis zum 4. Tag nach der Intoxikation deutlich an. Die GOT erreichte am 4. Tag mit 6770 U/l, die GPT mit 4270 U/l und die GlDH mit 2245 U/l ihr Maximum (Tab. 16). Die Hyperventilationstherapie wurde 9 Tage lang durchgeführt (Abb. 16). In diesem Zeitraum hatte sich lediglich die GlDH mit 2 U/l wieder normalisiert. Bei der Verlegung auf eine innere Allgemeine Station unserer Klinik waren die GOT mit 45 U/l und die GPT mit 547 U/l noch stark erhöht, wohingegen die GlDH zu diesem Zeitpunkt bereits wieder im Normbereich war (Tab. 16).

Die Leberblindpunktion erfolgte am 13. Tag nach der Intoxikation.Histologisch zeigte sich hier eine mäßiggradige, zentrolobuläre, feintropfige Verfettung neben älteren zentrolobulären Zellnekrosen.

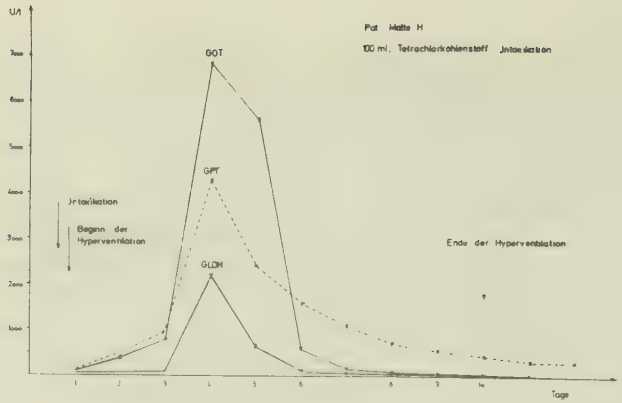


Abb. 16 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach CCl_4-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tab. 16 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 100 ml Tetrachlorkohlenstoff

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l
1.	33	28	0	114	14	36	3720
2.	372	410	8	121	16	37	3840
3.	785	886	144	173	14	80	4430
4.	6770	4270	2245	166	26	69	3070
5.	5536	2399	639	235	25	122	2730
6.	546	1596	84	268	27	153	2790
7.	157	1035	22	226	28	150	2680
8.	73	734	10	200	22	153	2730
9.	45	547	4	180	20	148	2770
10.	29	421	2	203	20	145	3160
11.	37	294	1	170	26	102	3290
12.	34	287	6	182	22	121	3720
13.	25	189	3	156	19	99	3410

Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigt eine Leberzellschädigung mit massiver Dilatation und Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums. Die erweiterten Zisternen des endoplasmatischen Retikulums enthalten kleine, myelinfigurenähnliche Membranwirbel. Das gesamte Zytoplasma der Hepatozyten erscheint vakuolig durchsetzt. Glykogengranula treten in wechselnder Dichte auf. Die Mitochondrien sind vergrößert und vakuolig degeneriert.
Die Sinusoide sind von unterschiedlicher Weite, der Mikrovillibesatz der Leberzellen unregelmäßig (Abb. 17).

Abb. 17 Elektronenmikroskopische Struktur der Leber nach oraler Aufnahme von 100 ml CCl_4

Vergrößerung 5200-fach.
Vakuolige Erweiterung des endoplasmatischen Retikulums und schwere Schädigung zahlreicher Mitochondrien.

3.4.2. CCl_4-Inhalation

3.4.2.1. Vitus W.

Der 32-jährige V. W. ist Besitzer eines Restaurierungsbetriebes und hatte über einen längeren Zeitraum mit CCl_4 gearbeitet. Zuerst traten bei ihm 3 Tage nach der Erstexposition Fieber, Übelkeit, Erbrechen, bierbrauner Urin sowie Kopf- und Nackenschmerzen auf. Er schloß daraufhin seinen Betrieb, und in den nächsten 4 Tagen verschwanden die Symptome vollständig. Eine Woche später arbeitete er erneut mit CCl_4, und an den beiden darauffolgenden Tagen traten wiederum Übelkeit, Kopfschmerzen und die Verfärbung des Urins auf. Er wurde in eine auswärtige Klinik aufgenommen und von hier sofort zur Hyperventilationsbehandlung auf die hiesige Intensivstation verlegt. Bei der Aufnahme waren 2 ppm CCl_4 in der Ausatemluft feststellbar. Der Patient gab an, täglich 0,7 l Wein und 0,2 l Bier zu trinken. Das AMV der 4-tägigen Hyperventilationsbehandlung schwankte zwischen 29,5 und 44,25 l/min.

Die maximalen Enzymaktivitäten für die GOT, GPT und GlDH fanden sich zu Beginn der Hyperventilationsbehandlung. Die Aktivität der GOT wurde mit 1277 U/l, die der GPT mit 1177 U/l und die der GlDH mit 30,2 U/l bestimmt. Diese Werte fielen im weiteren Verlauf fast exponentiell auf 42 U/l für die GOT, 240 U/l für die GPT und 6 U/l für die GlDH (Abb. 18). Danach blieb die GlDH nahezu konstant, die GOT sank weiter auf 37 U/l, und die GPT wies am Ende der stationären Behandlung 246 U/l auf (Tab. 17).

Am 5. Tag nach Hyperventilationsbeginn erfolgte die Leberblindpunktion. Sie zeigt eine mäßige herdförmige, gemischt-tropfige Verfettung sowie eine Leberzellschädigung vom Hepatitis-Typ (Abb. 19).

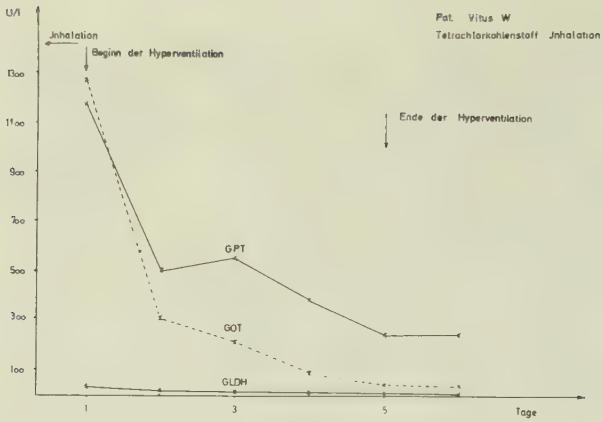


Abb. 18 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach CCl_4-Inhalation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/1 Serum angegeben.

Tab. 17 Serumenzymaktivitäten nach CCl_4-Inhalation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/1 Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/1)	GPT (U/1)	GlDH (U/1)	AP (U/1)	LAP (U/1)	GGT (U/1)	C (U
1.	1277	1177	30	209	30	138	43
2.	310	500	8	165	28	101	32
3.	219	555	9	232	32	134	52
4.	90	382	6	229	36	145	55
5.	42	240	6	216	29	132	62
6.	37	246	5	213	37	124	56

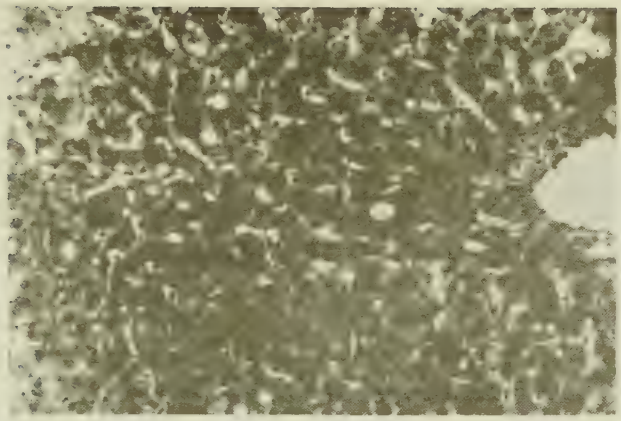


Abb. 19 Leberhistologie nach CCl_4-Inhalation

Färbung HE, Vergrößerung 187,5-fach.
Das am 5. Tag nach der letzten Exposition gewonnene Lebergewebe zeigt eine mäßige herdförmige gemischttropfige Verfettung sowie eine Leberzellschädigung vom Hepatitis-Typ.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Leber finden sich unterschiedlich weite Sinusoide mit zum Teil lückenhafter Endothelschicht. Der Mikrovillibesatz an der sinusoidalen Seite der Leberzelle ist unregelmäßig. Einige vakuolig geschwollene Sternzellen sind mit elektronendichtem Material ausgefüllt. Die Mitochondrien der Leberzellen zeigen Matrixschwellung mit Verplumpung und Verminderung der Cristae. Elektronendichte Abscheidungen von unterschiedlicher Form in vakuoligen Hohlräumen sowie deutliche Ablagerung von Lipofuszin finden sich im Bereich der Gallepole. Umfangreiche Ablagerung von Gallepigment tritt insbesondere zwischen Zellkern und Gallecanaliculus auf (Abb. 20).

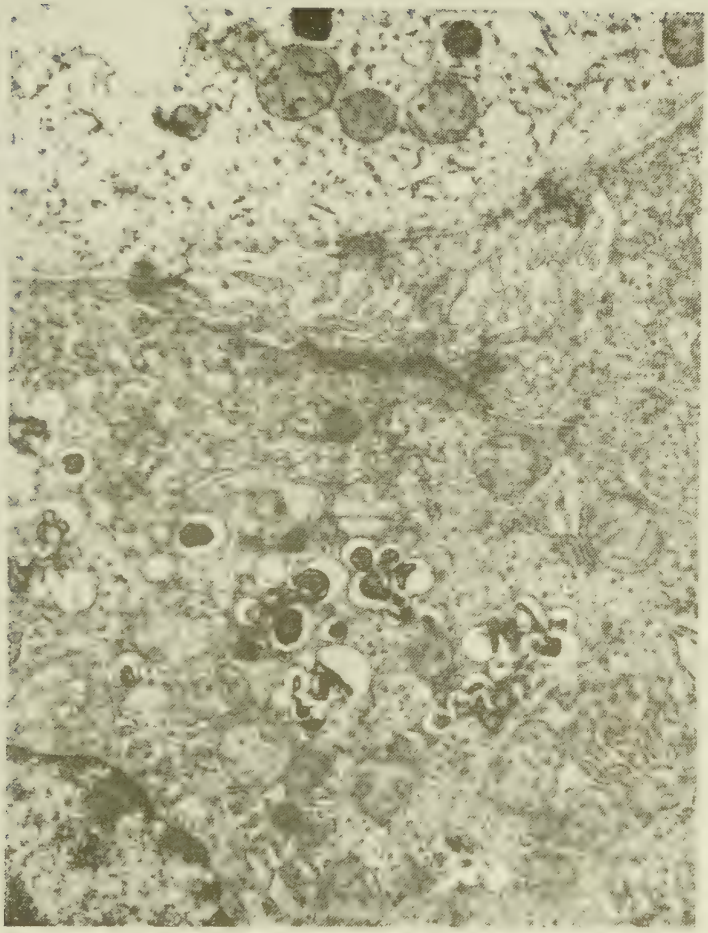


Abb. 20 Elektronenmikroskopische Struktur der Leber nach CCl_4-Inhalation

Vergrößerung 18500-fach.
Die Mitochondrien vakuolig geschwollen, die Cristae vermindert. Umfangreiche Ablagerung von Gallepigment zwischen Zellkern und Gallecanaliculus. Die Desmosomen zwischen benachbarten Leberzellen sind intakt.

3.4.2.2. Damaris H.

Die 29-jährige Patientin ist Restauratorin von Beruf und war zuletzt seit mehreren Wochen mit Renovierungsarbeiten an mehreren Ölgemälden beschäftigt. Zur schnelleren Entfernung der Wachsschicht benutzte sie ein CCl_4-haltiges Lösungsmittel. 2 Wochen vor der stationären Aufnahme traten Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Fieber und Rückenschmerzen auf. Sie wurde von einem auswärtigen Krankenhaus mit dem Verdacht einer Kohlenwasserstoff-Intoxikation auf unsere Intensivstation verlegt. Frau H. gab an, 2 Flaschen Wein pro Woche zu trinken. Zu Beginn der Hyperventilationsbehandlung war CCl_4 in der Ausatemluft nicht feststellbar. Die Hyperventilationsbehandlung dauerte 7 Tage mit einem AMV von 25,7 bis 50,6 l/min.

Die Aktivitäten der GOT und GPT waren mit 2545 U/l bzw. 2645 U/l zu Beginn der Hyperventilationsbehandlung maximal erhöht. Auch die GlDH hat mit 1534 U/l zu Beginn der Therapie ihren Höchstwert. Diese massiv erhöhten Werte sanken in den ersten 3 Tagen der Hyperventilationszeit zunächst rapide ab und glichen sich dann langsam den Normwerten an (Abb. 21), die für die GOT und GlDH am 11. Tag, für die GPT bereits am 10. Tag nach Hyperventilationsbeginn erreicht wurden (Tab. 18).

Am 11. Tag nach der stationären Aufnahme wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Sie zeigt eine mittelgradige, läppchenzentralbetonte Verfettung sowie ausgedehnte läppchenzentrale Gruppen von Einzelzellnekrosen mit Sternzellreaktion (Abb. 22).

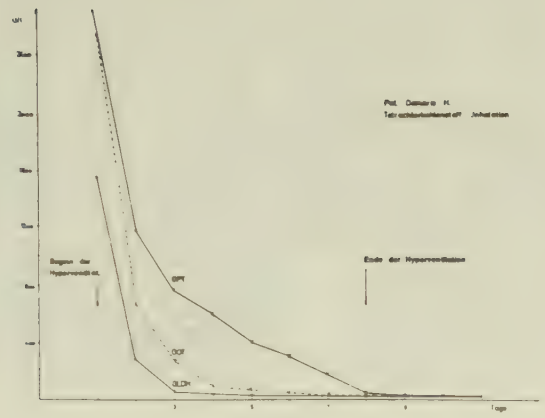


Abb. 21 [illegible]
CCl_4-Intoxikation
[illegible]

Tab. 18 [illegible]
CCl_4-Intoxikation
[illegible]

Tag nach Intoxikation	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
1.	2547	2645	1724	171	84	109	3430
2.	631	1158	279	[illegible]	35	109	4430
3.	237	764	60	327	27	197	4430
4.	91	591	40	312	20	233	4200
5.	73	395	16	262	26	196	4110
6.	38	212	7	259	26	171	3630
7.	28	33	7	210	22	142	2950
8.	24	27	6	167	19	118	3040
9.	36	27	8	218	22	135	3410
10.	31	24	6	221	22	133	3590
11.	22	19	2	212	22	119	3450

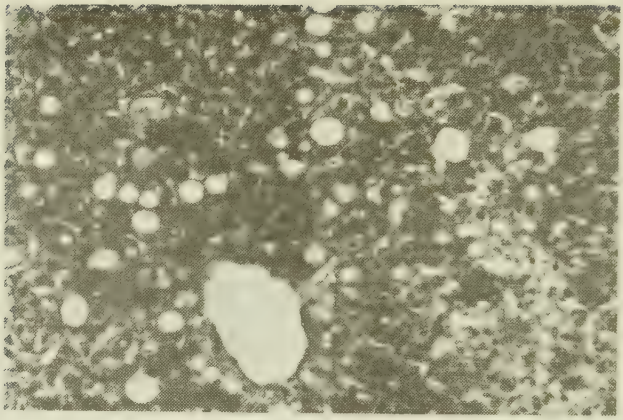


Abb. 22 Leberhistologie nach CCl_4-Inhalation

Färbung HE, Vergrößerung 120-fach.
Am 11. Tag nach der stationären Aufnahme wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Es zeigt sich eine mittelgradige, läppchenzentralbetonte Verfettung, sowie ausgedehnte läppchenzentrale Gruppen von Einzelzellnekrosen mit Sternzellreaktion.

3.4.2.3. Raimund H.

Der 31-jährige Patient arbeitet als Restaurator in der Firma des Patienten V. W., mit dem er zusammen mehrere Ölgemälde restaurierte. Nach mehrtägiger CCl_4-Exposition traten bei ihm dieselben Symptome auf wie bei dem Patienten V. W. Er kam in eine auswärtige Klinik und wurde von dort zur Hyperventilation nach Düsseldorf verlegt. R. H. gab an, 2 1/2 l Bier täglich zu trinken. Das AMV schwankte unter der 5-tägigen Hyperventilationstherapie zwischen 25 und 30 l/min.

Wie in dem Fall D. H. fanden sich die Maximalwerte der Transaminasen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. Die GOT wies 6475 U/l, die GPT 2371 U/l am 2. Tag der Hyperventilationstherapie auf. Stark erhöht war die GlDH zu Beginn der Behandlung mit 4746 U/l (Tab. 19). Im weiteren Verlauf fielen diese Aktivitäten auf 33 U/l für die GOT, 410 U/l für die GPT und 57 U/l für die GlDH ab und normalisierten sich dann im Laufe der weiteren Behandlung (Abb. 23).

Während der stationären Behandlung kam es mehrere Male zu einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum, so daß insgesamt 12 Dialysen durchgeführt werden mußten.

40 Tage nach der letzten Exposition wurde eine Laparoskopie durchgeführt. Das gewonnene Gewebe zeigt Residuen einer Leberzellschädigung neben einer diskreten Verfettung der Leber (Abb. 24).

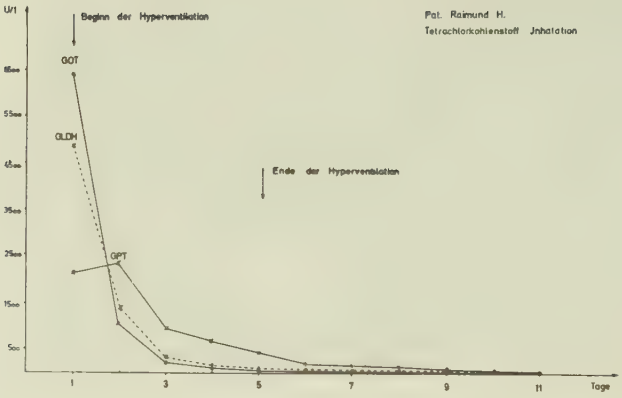


Abb. 23 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach CCl_4-Inhalation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tab. 19 Serumenzymaktivitäten nach CCl_4-Inhalation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	6475	2143	4746	150	22	38	3410
2.	1094	2371	1388	156	22	37	4160
3.	232	994	313	151	30	35	4360
4.	109	693	123	124	20	31	3590
5.	33	410	57	124	15	32	3290
6.	27	239	28	180	23	117	3410
7.	20	182	18	132	17	32	3520
8.	16	120	11	118	13	31	3520
9.	14	85	5	109	13	27	3230
10.	12	66	4	106	14	28	2880
11.	12	35	2	98	12	28	3110
12.	11	34	4	85	11	29	2660
16.	10	4	4	92	11	22	250
17.	9	11	0	102	11	22	3000
18.	10	12	1	102	11	21	2610
19.	9	9	0	101	12	25	3130
21.	11	10	1	115	13	27	4160
23.	18	9	0	118	15	27	4420
26.	14	13	0	120	16	37	4320

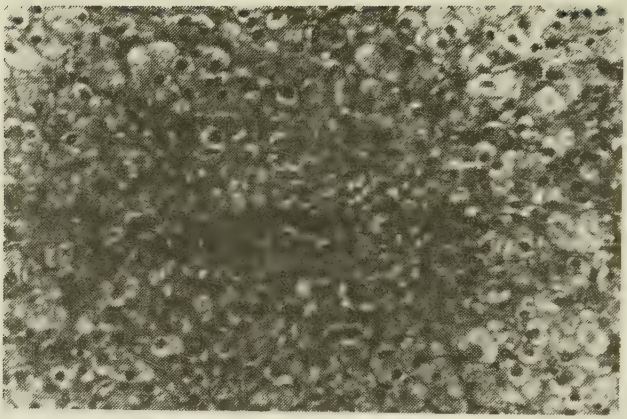


Abb. 24 Leberhistologie nach CCl_4-Inhalation

Färbung HE, Vergrößerung 250-fach.
40 Tage nach der letzten Exposition fanden sich im Leberpunktionsgewebe Residuen eines Leberzellschadens und eine diskrete Leberzellverfettung.

3.5. Trichloräthylen

3.5.1. Herbert L.

Der 36-jährige Maschinenschlosser H. L. wurde nach einem Suizidversuch mit ca. 50 ml des Fleckenwassers TRI (Trichloräthylen) in bewußtlosem Zustand von seiner Ehefrau aufgefunden. Er hatte erbrochen. Im örtlichen Krankenhaus erhielt er Paraffinöl und 30 Kohletabletten, ebenso wurde eine forcierte Diurese eingeleitet. Im komatösen Zustand wurde er ca. 12 Stunden nach der Intoxikation auf die hiesige Intensivstation zur Hyperventilationsbehandlung verlegt. Zu diesem Zeitpunkt waren 100 ppm Trichloräthylen in der Ausatemluft nachweisbar. Diese Konzentration sank bis zum 5. Tag nach Hyperventilationsbeginn auf nicht meßbare Werte ab. Bei dem Patienten ist ein chronischer Alkoholkonsum bekannt. Das AMV schwankte unter der 7-tägigen Hyperventilationstherapie zwischen 24 und 40 l/min.

Das Maximum der Enzymaktivitäten für die GOT und GPT lag am Beginn der Hyperventilationsbehandlung mit GOT 140 U/l und GPT 110 U/l (Tab. 20). Diese Werte fielen innerhalb von 5 Tagen auf GOT 17 U/l und GPT 10 U/l ab und blieben im Laufe der weiteren Therapie nahezu konstant und im Bereich der Norm (Abb. 25). Die GlDH hatte am 6. Tag mit 9 U/l ihre höchste Aktivität, normalisierte sich in den 4 darauffolgenden Tagen und blieb dann konstant im Normbereich (Tab. 20).

Einen Monat nach der Intoxikation wurde eine Laparoskopie durchgeführt. Die histologische Untersuchung des dabei gewonnenen Materials ergibt eine schwere, vorwiegend grobtropfige Leberzellverfettung i.S. einer alkoholischen Fettleber (Abb. 26).

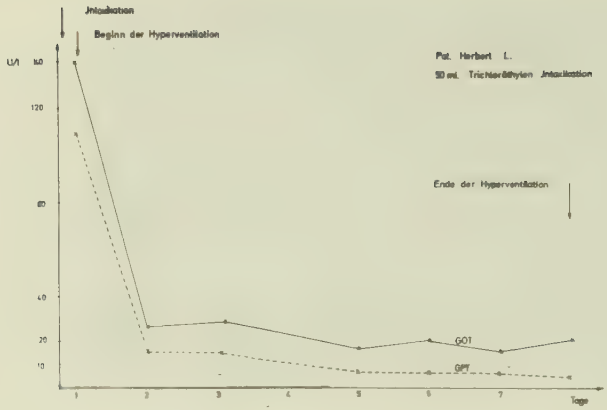


Abb. 25 Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach Trichloräthylen-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tab. 20 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 50 ml Trichloräthylen

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	140	110	-	-	-	-	-
2.	26	17	-	155	-	-	-
3.	28	17	-	-	-	-	-
5.	17	10	-	-	-	-	-
6.	21	10	9	-	-	-	-
7.	17	10	-	210	-	-	2500
8.	22	7	-	185	30	26	1730
9.	20	11	6	182	30	20	1660
10.	15	7	3	168	13	17	1330
11.	14	11	3	148	14	26	1690
12.	13	11	2	154	20	29	1770
13.	11	9	3	118	22	23	1300
14.	17	10	3	121	30	26	1690
15.	19	11	3	114	16	26	1750
16.	22	11	3	121	17	29	1970

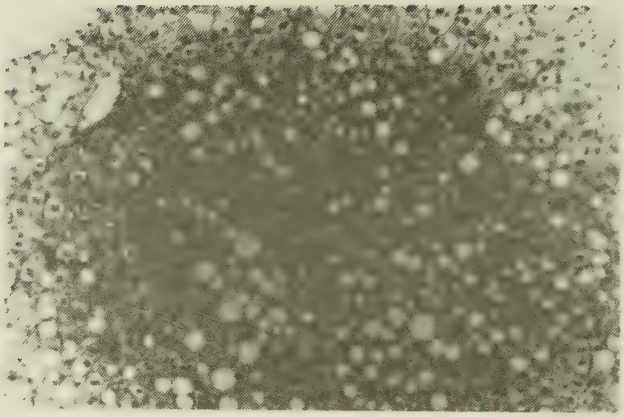


Abb. 26 Leberhistologie nach Trichloräthylen-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 120-fach.
30 Tage nach der Intoxikation zeigt die Histologie des Punktat ewebes eine schwere, vorwiegend großtropfige Leberzellverfettung i. S. einer alkoholischen Fettleber.

3.5.2. Uwe K.

Der 18-jährige Patient hatte während einer Fernsehsendung einen Suizidversuch unternommen, nachdem er 2 Flaschen Bier getrunken hatte. Außerdem entnahm er aus einer Fernsehlampe einen Teelöffel Trichloräthylen (etwa 5 ml) und mischte es in ein Glas Bier, das er ebenfalls trank. Er wurde sofort in das örtliche Krankenhaus eingeliefert, wo man ihn konservativ behandelte. 17 Stunden nach der Intoxikation gelangte er zur Hyperventilationsbehandlung auf unsere Intensivstation. Zu diesem Zeitpunkt waren die Proben mit dem Gasspürröhrchen negativ. Bei der gaschromatographischen Analyse des Serums ließen sich jedoch noch 15 ug/ml Trichloräthylen nachweisen. Dieser Wert fiel in den beiden darauffolgenden Tagen auf 0,1 ug/ml ab und ist dann negativ. Die Hyperventilationsbehandlung dauerte 4 Tage, wobei das AMV zwischen 23,7 und 34,1 l/min schwankte.

In den ersten 4 Tagen nach der Intoxikation sind die Werte für die GOT, GPT und GlDH im Bereich der Norm, stiegen dann aber rasch bis zum 7. Tag auf ihre Maximalwerte an. Die GOT wurde mit 57 U/l, die GPT mit 63 U/l und die GlDH mit 21 U/l bestimmt (Tab. 21). Zwei Tage später hatte sich die GOT wieder normalisiert, die GlDH am 3. Tag, wohingegen die Aktivität der GPT in den folgenden Tagen zwar auch absinkt, aber bis Ende des 18-tägigen Beobachtungszeitraumes immer etwas erhöht blieb. Bei den anderen bestimmten Serumenzymen konnten keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden (Tab. 21).

Eine Leberblindpunktion wurde nicht durchgeführt.

Tab. 21 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch 5 ml Trichloräthylen

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	16	10	2	289	14	10	3460
2.	11	9	1	238	12	8	2840
3.	11	6	2	257	13	10	3500
4.	10	7	1	238	13	11	3660
5.	37	27	9	239	14	10	3860
6.	62	50	32	247	15	13	3750
7.	57	63	21	244	13	22	3560
8.	31	54	8	244	14	18	2590
9.	18	36	6	241	15	15	3250
10.	18	33	3	213	13	14	3520
11.	14	26	2	245	15	13	3770
12.	14	22	2	248	16	8	3720
13.	44	27	3	227	12	63	3430
14.	14	15	2	229	14	11	3610
15.	22	27	3	269	13	24	3750
16.	13	25	2	266	14	15	4090
17.	17	26	3	262	14	13	4040
18.	18	25	1	234	15	11	3520

3.6. Essigsäureäthylester

3.6.1. Angela B.

Die 37 Jahre alte Patientin litt seit 4 Jahren unter Depressionen und hatte nach Auskunft ihres Ehemannes bereits einen Monat vorher einen Suizidversuch mit Schlaftabletten unternommen. Die Patientin ist außerdem medikamentenabhängig. In einem erneuten Suizidversuch trank sie eine unbekannte Menge Essigsäureäthylester. Nachdem die Patientin zunächst in ihrer Wohnung von ihrem Ehemann ärztlich versorgt worden war, führten eine respiratorische Insuffizienz und zunehmende Temperaturen nach 3 Tagen zur Aufnahme auf unsere Intensivstation.

Zu diesem Zeitpunkt war Frau B. somnolent. Es ließen sich im Bereich des linken Unterfeldes der Lunge feuchte, feinblasige Rasselgeräusche nachweisen. Die Diagnose einer halogenierten Kohlenwasserstoff-Intoxikation wurde mit Hilfe eines Draeger-Gasspürröhrchens gestellt. Wegen der respiratorischen Insuffizienz erfolgte die Intubation und maschinelle Beatmung. Das AMV unter der Hyperventilationsbehandlung schwankte zwischen 20,5 und 30,8 l/min.

Die Bestimmung der Serumenzyme zu Beginn der Therapie lieferte folgendes Bild: GOT 457 U/l, GPT 450 U/l, GlDH 1066 U/l (Tab. 22). Unter der 3 Tage langen Hyperventilationstherapie sanken die Aktivitäten der GOT auf 77, der GPT auf 131 und GlDH auf 184 U/l zunächst schnell ab. Dann wurde die Hyperventilation abgebrochen, und es folgte ein langsameres Absinken der Serumwerte. Die GOT war am 8. Tag, die GPT erst am 13. Tag nach der Intoxikation normal (Tab. 22).

Durch die Intensivtherapie gelang es zwar zunächst, den klinischen Zustand der Patientin zu bessern. Im weiteren Verlauf trat jedoch eine respiratorische Insuffizienz in den Vordergrund, an deren Folgen die Patientin verstarb.

Bei der Obduktion fand sich eine Schocklunge mit Karnifikation aller Lungenlappen, Schocknekrosen der Leber, Schocknieren und diskrete Magenschleimhautblutungen.

Tab. 22 Serumenzymaktivitäten nach einer Intoxikation durch Essigsäureäthylester

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
4.	457	450	1066	126	20	11	2720
5.	326	400	896	151	27	11	2790
6.	77	131	184	91	17	10	2320
7.	56	141	82	174	22	14	2180
8.	22	-	-	185	-	-	-
9.	15	-	-	250	-	-	-
10.	9	110	-	240	-	-	-
11.	11	66	-	195	-	28	-
12.	13	42	-	130	-	-	-
13.	11	15	-	-	-	-	-

3.7. Kohlenwasserstoffgemisch

3.7.1. Toni Z.

Die 14-jährige Schülerin T. Z. trank versehentlich aus einer Limonadenflasche ca. 100 ml Nikotex, einem Kohlenwasserstoffgemisch bestehend aus 40 % Perchloräthylen, 20 % Trichloräthan, 20 % Methylchlorid und 20 % Benzin. Sie wurde sofort in eine auswärtige Klinik aufgenommen und anschließend nach Düsseldorf zur Hyperventilationsbehandlung verlegt, mit der 10 Stunden nach der Intoxikation begonnen werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt war nur noch Perchloräthylen in der Ausatemluft nachweisbar. Bei der Aufnahme war die Patientin desorientiert. Insgesamt dauerte die Hyperventilation 5 Tage mit einem AMV, das um 25 l/min schwankte.

In den ersten 2 Tagen nach der Intoxikation waren die Enzymaktivitäten der GOT und GPT zunächst unauffällig, erreichten dann am 7. Tag nach der Vergiftung mit 37 U/l für die GOT und 57 U/l für die GPT ihre Höchstwerte. Dem schnellen Anstieg der Enzymaktivitäten folgte ein ebenso rascher Abfall bis zum 9. Tag nach der Intoxikation mit GOT 12 U/l und GPT 32 U/l (Tab. 23). Ein auffälliges Verhalten zeigte die GGT. Hier konnte man 3 deutliche Aktivitätsgipfel beobachten, die am 3. Tag mit 30 U/l, am 7. Tag mit 38 U/l und am 9. Tag mit 36 U/l erreicht wurden. Das absolute Maximum fiel mit dem Aktivitätsgipfel für die GOT/GPT zusammen (Tab. 23).

Eine Leberblindpunktion wurde am 10. Tag nach der Intoxikation durchgeführt. Die histologische Untersuchung ergab keine Hinweise auf eine Leberzellschädigung (Abb. 27).

Abb. 23 Serumenzymaktivitäten nach Kohlenwasserstoff-gemisch-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	9	4	0	534	8	10	4430
2.	8	7	0	509	7	10	4320
3.	14	7	1	372	5	30	3860
4.	9	11	0	389	5	20	3720
5.	16	20	-	363	7	13	4000
6.	32	39	-	363	6	36	3970
7.	37	57	-	360	8	38	4000
8.	19	40	-	348	-	19	4270
9.	12	32	-	333	9	36	3930
10.	15	22	-	330	8	10	3970

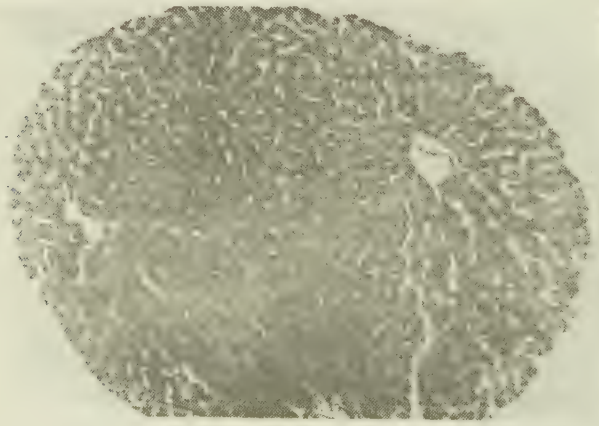


Abb. 27 Leberhistologie nach Kohlenwasserstoffgemisch-Intoxikation

Färbung HE, Vergrößerung 120-fach.

Das Punktionsgewebe vom 10. Tag nach der Intoxikation ergab histologisch keinen Hinweis auf einen Leberzellschaden.

3.7.2. Johannes Sch.

Der 23-jährige Bundeswehrsoldat J. S. trank in suizidaler Absicht 150 ml eines Fleckenwassers, das nach Angaben des Herstellers 60 % Trichloräthan und 40 % Dichloräthan enthielt. Kurz nach der Aufnahme in die örtliche Klinik war der Patient noch ansprechbar, trübte aber bald darauf ein. Es erfolgte dann die Verlegung auf unsere Intensivstation. Hier befand sich der Patient im tiefen cerebralen Koma. Nach Intubation erfolgte maschinelle Beatmung. Innerhalb der nächsten 22 Stunden bis zum Tode zeigte sich der typische Verlauf einer Vergiftung mit halogenierten Kohlenwasserstoffen: In der Ausatemluft Nachweis von 1000 ppm Dichloräthan und 500 ppm Trichloräthan. Der Mageninhalt war blutig. Nach einer kurzen Zeit andauernder Hämaturie folgte eine komplette Anurie. Im EKG zeigten sich multiforme ventrikuläre Extrasystolen. Die Todesursache war ein unbeherrschbares toxisches Kreislaufversagen.

Die Sektion ergab ein schweres Hirnödem und eine akute Blutstauung der Leber, Milz und Nieren.

Die histologische Untersuchung der Leber zeigte eine diffuse, mittelgrob bis grobtropfige Verfettung und diskrete, relativ frische toxisch bedingte Leberzellnekrosen sowie eine geringe herdförmige Pericholangitis der Leber.

Tab. 24 Serumenzymaktivitäten nach Kohlenwasserstoffgemisch-Intoxikation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	LDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	13	11	-	200	-	-	-	-
2.	42	37	-	340	175	-	-	4905
	9	9	3	-	154	12	17	5180

Die feinstrukturelle Untersuchung der Leberzelle ergab eine deutliche Mitochondriendegeneration mit starker Verminderung der Cristae. Die wenigen noch erhaltenen Cristae sind kurz und unregelmäßig angeordnet. Einige Mitochondrien enthalten elektronendichte Einschlüsse. Matrixgranula sind darstellbar, Fetttropfen von mittlerer Größe zahlreich vorhanden. Deutliche Lipofuszinablagerungen finden sich besonders in der Umgebung des Gallepols der Hepatozyten. Sie sind unregelmäßig gestaltet und von einer nicht immer deutlich sichtbaren Membran umgeben. Das glatte endoplasmatische Retikulum ist stark vermehrt (Abb. 28).

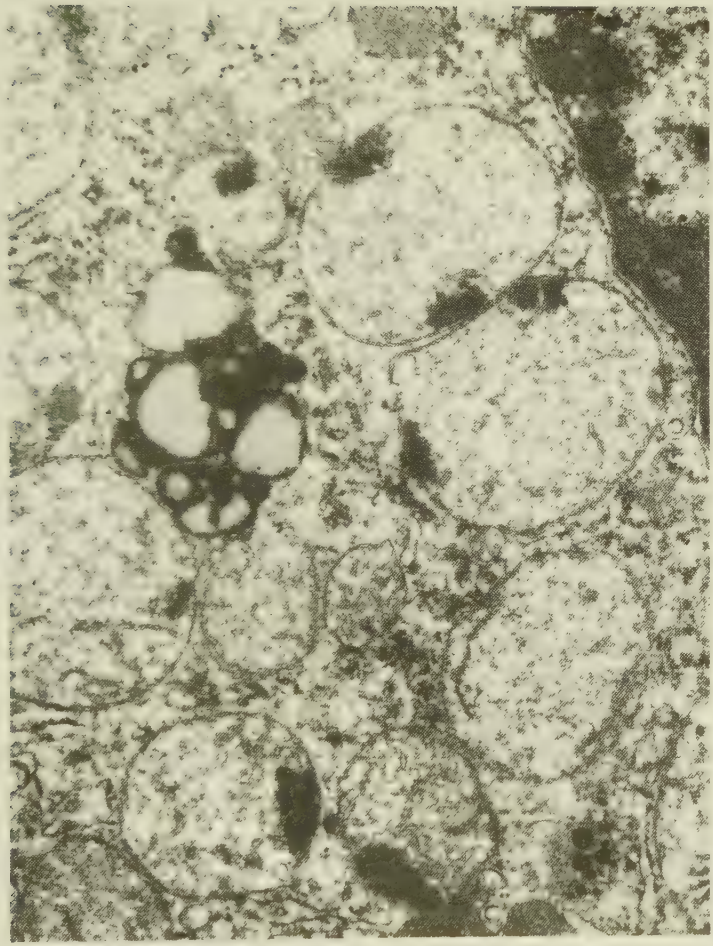


Abb. 28 Elektronenmikroskopische Struktur der Leber nach oraler Aufnahme eines Kohlenwasserstoffgemisches

Vergrößerung 12000-fach.
Die Mitochondrien sind geschwollen, ihre Cristae nicht mehr nachweisbar. Einige Mitochondrien enthalten klumpige, elektronendichte Einschlüsse. Daneben kommen Fettvakuolen und Lipofuszinablagerungen vor.

3.7.3. Wolfgang M.

Der 16-jährige Patient wurde tief bewußtlos von seinen Eltern zu Hause aufgefunden. Er hatte sich in suizidaler Absicht ein mit Trichloräthylen, Tetrachlorkohlenstoff, Perchloräthylen und Äther getränktes Tuch sowie eine Plastiktüte über den Kopf gestülpt. Auf dem Luftwege wird er in unsere Intensivstation verlegt. Schon während des Fluges wird die Hyperventilationsbehandlung eingeleitet. Zwei Stunden nach seinem Auffinden ist der Patient nicht mehr bewußtseinsgetrübt. Bei der stationären Aufnahme können alle oben angeführten Kohlenwasserstoffe in der Ausatemluft nachgewiesen werden.

Während der 5-tägigen Hyperventilationsbehandlung blieben sämtliche Leberfermente unauffällig (Tab. 25).

Eine Laparoskopie oder Leberblindpunktion wurde nicht durchgeführt.

Tab. 25 Serumenzymaktivitäten nach Kohlenwasserstoffgemisch-Inhalation

Die Enzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Tag nach Intoxikation	GOT (U/l)	GPT (U/l)	GlDH (U/l)	AP (U/l)	LAP (U/l)	GGT (U/l)	CHE (U/l)
1.	12	4	0	306	12	6	4410
2.	12	4	2	345	13	10	4560
3.	10	4	1	324	12	8	4270
4.	11	6	0	253	12	10	4070
5.	14	17	5	238	14	14	4840
6.	13	20	7	227	15	16	4500

Zusätzlich zu den beschriebenen 22 Patienten konnten wir 9 weitere Fälle mit Intoxikationen von halogenierten Kohlenwasserstoffen beobachten. 3 dieser insgesamt 31 Fälle verliefen letal. Von diesen wurde 1 Patient eine Woche nach der Intoxikation im präfinalem Zustand zu uns verlegt, wobei die Diagnose einer Trichloräthylenvergiftung erst in unserer Klinik aufgrund der von uns durchgeführten Atemgasanalyse gestellt wurde. Der 2. tödliche Verlauf war durch Einnahme einer exzessiven Menge von 1,2-Dichloräthan (mind. 100 ml) bedingt, der 3. durch das Auftreten eines irreversiblen Lungenversagens im Sinne einer Schocklunge, nachdem sich unter der Hyperventilationstherapie der klinische Zustand der Patientin anfänglich stark gebessert hatte.

4. Diskussion

Bei Intoxikationen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen sind alle herkömmlichen Maßnahmen der Gifteliminationeinschließlich Austauschtransfusionen Peritoneal- und Hämodialyse unbefriedigend, da die jeweilige Letalitätsrate zwischen 30 und 50 % liegt (12 - 15). Unter Anwendung der CO_2-induzierten Hyperventilationstherapie betrug die Letalitätsrate in der jetzigen Studie knapp 7 %. Dieser Wert stimmt mit denjenigen anderer Autoren von 6 - 10 % überein (24 - 26) und bestätigt die positive Einschätzung einer CO_2-induzierten Hyperventilationstherapie bei Intoxikationen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen.

Nach Vergiftungen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen finden sich unter der Hyperventilationstherapie charakteristische Leberenzymveränderungen im Serum (Abb. 1, 10, 22, 25). Hierbei sind insbesondere die Transaminasen sowie die Glutamat-Dehydrogenase betroffen. Andere Enzyme wie alkalische Phosphatase oder die Gamma-Glutamyl-Transferase ändern sich nach der Intoxikation nur geringfügig in ihren Aktivitäten. Somit sind die GOT, GPT und GlDH für eine Verlaufsbeurteilung von entscheidender Bedeutung.

Bei allen Vergiftungen durch halogenierte Kohlenwasserstoffe konnten wir unter der Hyperventilationstherapie

Aktivitätsgipfel der Leberenzyme bis zum 11. Tag nach der Intoxikation feststellen. Hierbei wies die GPT bei den Vergiftungen durch 1,2-Dichloräthan bzw. Chloroform im allgemeinen höhere, bei den durch Trichloräthylen oder CCl_4 niedrigere Aktivitäten auf als die GOT.

Der von Pothmann und Baumhöfener (7, 26) beschriebene Anstieg der Transaminasen nach Vergiftungen durch 1,2-Dichloräthan konnte in allen von uns behandelten Fällen bestätigt werden (Abb. 1, 6, 8, 29). Es fand sich ferner eine Aktivitätserhöhung der GlDH im Serum, wobei ihr Maximum zusammen mit dem der GOT und GPT in einem Zeitraum von 4 - 8 Tagen nach der Intoxikation auftrat (Tab. 4, 7, 8, 11). Normalwerte für alle 3 Enzyme wurden in der Regel bis zum 14. Tag nach der Intoxikation erreicht. Die in den ersten Tagen nach oraler Aufnahme von CCl_4 auftretenden Anstiege der Transaminasen (15, 16, 39) zeigten unter der Hyperventilationsbehandlung einen regelmäßigen Aktivitätsgipfel am 4. Tag nach der Intoxikation (Abb. 12, 16, 29). Der Gipfel der Serumenzymaktivitäten war bei CCl_4-Intoxikationen im Gegensatz zu den Vergiftungen durch 1,2-Dichloräthan früher zu beobachten (Abb. 29).

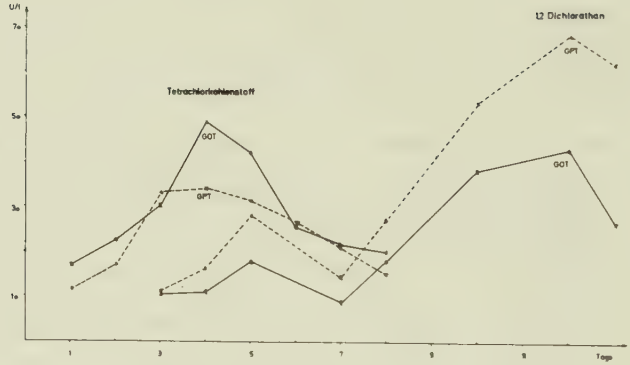


Abb. 29 Gegenüberstellung der Serumenzymaktivitäten bei Intoxikationen durch Tetrachlorkohlenstoff und 1,2-Dichloräthan

Die Serumenzymaktivitäten wurden als U/l Serum angegeben.

Im Gegensatz zur oralen Aufnahme von CCl_4 bildeten sich bei den durch Inhalation von Tetrachlorkohlenstoff zustandegekommenen Vergiftungen (Abb. 18, 21, 23) die massiv erhöhten Transaminasen zu Beginn der stationären Behandlung unter der Hyperventilationstherapie rasch wieder zurück (Tab. 17, 18, 19). Ein zweigipfliger Verlauf der Serumenzymaktivitäten fand sich bei einer Chloroform-Vergiftung, wobei das erste und höhere Aktivitätsmaximum der Transaminasen am 2. und 3. Tag und

das zweite am 15. Tag nachzuweisen war (Tab. 13). Eine Erklärung für diesen biphasischen Verlauf steht noch aus, zumal die während des gesamten Verlaufs gemessenen Atemminutenvolumina eine unzureichende Hyperventilation ausschlossen (Abb. 10).

Die regelmäßig auftretende Erhöhung der Serumtransaminasen nach Vergiftungen durch Trichloräthylen (17, 22) war unter der Hyperventilationstherapie einmal zu Beginn am deutlichsten ausgeprägt, ein anderes Mal fiel ihr Aktivitätsgipfel mit dem Maximum der GlDH am 6. Tag nach der Intoxikation zusammen.

Bei Vergiftungen mit Kohlenwasserstoffgemischen zeigte sich kein einheitliches Bild, zumal die Patienten in suizidaler Absicht handelten und bei der späteren Anamneseerhebung keine genauen Daten über die Zusammensetzung der Kohlenwasserstoffgemische und die Einzelmengen der halogenierten Kohlenwasserstoffe zu erfahren waren. Auffallend war jedoch, daß auch hier Aktivitätsgipfel feststellbar sind (Tab. 23, 25). In den von uns beobachteten Fällen lagen sie je nach Intoxikation für die Transaminasen zwischen dem 6. und 7. Tag nach der Vergiftung.

Bei insgesamt 17 Patienten konnte die Leber nach Beendigung der Hyperventilationsbehandlung histologisch untersucht werden. Dabei ergaben sich in 4 von 17 Fällen

keinerlei Hinweise auf eine Leberschädigung (Abb. 2, 3, 13, 27), so daß eine Schutzwirkung aufgrund der Hyperventilationstherapie angenommen werden kann. Dieser protektive Effekt bei Vergiftungen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen konnte bisher nur im Tierexperiment in tiefer Hypothermie beobachtet werden (39). In 4 anderen Fällen fand sich eine minimale bis mäßiggradige Leberzellverfettung (Tab. 1). Eine schwere, feintropfige Leberzellverfettung zeigte sich bei einer Patientin (Abb. 14), bei der die Hyperventilationsbehandlung auf ihren Wunsch bereits nach 4 Tagen abgebrochen werden mußte. Schwere Leberzellveränderungen fanden sich bei 2 weiteren Patienten (Tab. 1), bei denen ein seit Jahren bestehender chronischer Alkoholkonsum bekannt war. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch bei den durch Inhalation von CCl_4 zustandegekommenen Vergiftungen (Abb. 19, 22, 24). Auch die von anderen Autoren nach Intoxikationen durch halogenierte Kohlenwasserstoffe ohne Hyperventilationstherapie beschriebenen zentrolobulären Nekrosen, Leberzellverfettungen und Glykogenablagerungen (40 - 41) konnten in unserem Patientengut bestätigt werden.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung der menschlichen Leber nach Intoxikationen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen durch CCl_4, Trichloräthylen und einem Kohlenwasserstoffgemisch bei 4 Patienten

(Tab 1: Nr. 12, 13, 14, 21) zeigten sich in allen beobachteten Fällen typische Schädigungen, die sich lediglich in ihrem Ausmaß voneinander unterscheiden.

So stellen sich in dem immersionsfixierten Lebergewebe die Sinusoide unterschiedlich weit dar (Abb. 17, 20), was im Tierexperiment bei Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen bereits beschrieben worden ist (39). Sie sind zum Teil von Zelldetritus nekrotischer Zellen angefüllt. Die sinusauskleidende Endothelschicht ist in einigen Biopsien intakt oder geringgradig lückenhaft (Abb. 20). Einzelne Sternzellen sind vakuolig geschwollen und mit elektronendichtem Material angefüllt. In den Fettspeicherungszellen werden auffällige Veränderungen nicht angetroffen.

Der Grad der Zellschädigung ist in den Biopsien der einzelnen Patienten unterschiedlich stark. Aber auch in einer Biopsie zeigen nicht immer alle Leberzellen das gleiche morphologische Bild. Der Mikrovillibesatz an der sinusoidalen Seite der Leberzellen stellt sich oft als unregelmäßig dar (Abb. 17, 20). Vielfach fehlen Mikrovilli oder sie sind verplumpt. Das Hyaloplasma der Leberzellen ist gelegentlich ödematös geschwollen. Ganz überwiegend stehen jedoch eine Erweiterung und Proliferation des endoplasmatischen Retikulums im Vordergrund (Abb. 17), die als erste morphologische

Veränderungen nach Vergiftungen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen aufgefaßt werden (42). Dabei sind an der bläschenhaften Proliferation vorwiegend das glatte, in geringerem Maße auch das rauhe endoplasmatische Retikulum beteiligt (43 - 45). Die Erweiterung des endoplasmatischen Retikulum ist häufig so ausgeprägt, daß das gesamte Zytoplasma der Hepatozyten wie von unterschiedlich großen und auch unregelmäßig geformten Vakuolen durchsetzt erscheint (Abb. 17). Immer wieder enthalten die erweiterten Zisternen des endoplasmatischen Retikulum kleine, myelinfigurenähnliche Membranwirbel. Zwischen den Zisternen des endoplasmatischen Retikulums liegen in wechselnder Dichte Glykogengranula (Abb. 17). In einigen Leberbiopsien ist ein nahezu vollständiger Glykogenverlust eingetreten, der im Tierexperiment bei CCl_4-Intoxikation bereits nach 3 Stunden beschrieben worden ist (43). Eine Abgrenzung der Glykogengranula von freien Ribosomen ist nicht immer sicher möglich.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen anderer Autoren, die lediglich vergrößerte Mitochondrien nach Intoxikationen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen beschrieben (43, 45), fanden wir in den von uns untersuchten Lebergeweben auch deutliche Schädigungen der Binnenstruktur dieser Zellorganellen (Abb. 15, 20, 22). Die häufigste Veränderung besteht dabei in einer

Matrixschwellung und -aufhellung mit deutlicher Verminderung der Cristae (Abb. 15, 28). Die wenigen erhaltenen Cristae sind meist kurz und unregelmäßig angeordnet (Abb. 15). Die Matrixgranula sind oft noch darstellbar. Gehäuft kommen auch Mitochondrien mit klumpigen Matrixverdichtungen vor, die meist der Mitochondrienmembran angelagert sind (Abb. 28). An der Mitochondriummembran bilden sich Myelinfiguren aus. Oft treten alle Übergänge von geringer Mitochondrienschädigung bis hin zu ihrer vollständigen Umwandlung in große Vakuolen auf (Abb. 20). Mehrere Biopsien enthielten eine Reihe von Mitochondrien mit parakristallinen Einschlüssen innerhalb einer meist feingranulären Matrix (Abb. 15). Sie bestehen aus tubulusähnlichen Membranen, die parallel angeordnet sind und in der Längsachse des Mitochondriums verlaufen. Es handelt sich hierbei um sogenannte "Riesenmitochondrien". Zwischen diesen Membranen sind gelegentlich in regelmäßigen Abständen kleine runde elektronendichte Partikel in der Größenordnung von Ribosomen angeordnet (Abb. 17).

Der unterschiedliche Lipidgehalt in den Hepatozyten nach Vergiftungen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen (43, 45) konnte in unserem Patientengut bestätigt werden. In einigen Leberbiopsien waren Fetttropfen von mittlerer Größe reichlich vorhanden, in anderen wurden Fetttropfen vollständig vermißt. Lipofuszinablagerungen

zeigen sich in allen Biopsien (Abb. 15, 17, 20, 28). Das Lipofuszin ist besonders in der Umgebung des Gallepols der Hepatozyten angereichert (Abb. 28). Die Lipofuszinkörper sind unregelmäßig gestaltet und aus unterschiedlich elektronendichtem Material aufgebaut. Die umgebende Membran ist nicht immer deutlich sichtbar. Sehr häufig finden sich komplexe Ablagerungen aus mehreren unterschiedlich großen Lipidtropfen und elektronendichtem Material. In einigen Biopsien lassen sich in der Nähe des Gallepols elektronendichte Abscheidungen unterschiedlicher Form erkennen (Abb. 20). Diese Galleablagerungen liegen in vakuoligen Hohlräumen. Gleichartiges Material wurde auch in den Lichtungen der Gallecanaliculi nachgewiesen (Abb. 20). Multivesiculäre Körper waren nur selten zu beobachten, peribiliäre dichte Körperchen und Microbodies jedoch in größerer Menge vorhanden (Abb. 15).

Der Metabolismus halogenierter Kohlenwasserstoffe im menschlichen Organismus nimmt mehrere Tage in Anspruch, wobei die Aktivitätsveränderungen verschiedener Enzyme im Serum in engem Zusammenhang mit dem enzymatischen Abbau in der Leber stehen. Ganz allgemein be-

wirkt die Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Chloratom in niedermolekularen aliphatischen Verbindungen eine Stabilisierung, die auf eine sterische Abschirmung der Kohlenstoffatome durch die Chloratome zurückgeführt wird (23). Je größer die Anzahl der Chlorsubstituenten ist, umso stabiler ist die Verbindung. Dieser Effekt überlagert sich mit der elektrophilen Wirkung der Chloratome und führt bei den Alkanen z. B. Chloroform, 1,2-Dichloräthan usw. zu einer Labilisierung der C-C-Bindung. Folgen davon sind in vitro als auch in vivo die Bildung freier Radikale und eine Dechlorierung bzw. Dehydrochlorierung unter Bildung von Olefinen. Beim enzymatischen Abbau halogenierter Kohlenwasserstoffe im menschlichen Organismus überwiegt die Bildung von äußerst reaktiven Radikalen. Sie führen zur Lipidperoxidation an den ungesättigten Fettsäuren der Zellmembranen (25). Die Folge ist ein Membranschaden, der zum Austritt von Enzymen aus Zellen und zellulären Strukturen führt und so die Ausbildung von Nekrosen einleitet. Das Ziel einer effektiven Therapie muß daher sein, halogenierte Kohlenwasserstoffe nach Möglichkeit bereits vor ihrem enzymatischen Abbau aus dem Organismus zu eliminieren. Da man nach Intoxikationen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen über einen größeren Zeitraum Abbauprodukte im Blut nachweisen kann (1, 17), ist eine längerfristige

Hyperventilationstherapie unumgänglich. So lag die Dauer der Hyperventilationsbehandlung bei unseren Patienten im Mittel bei nahezu 7 Tagen (Tab. 2).

Die vorliegende Studie zeigt, daß sich schwere Leberschäden nach Intoxikationen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen unter einer CO_2-induzierten Hyperventilationstherapie verhindern lassen. Ausgeprägte Leberschäden sind jedoch dann unvermeidbar, wenn die Leber beispielsweise durch chronischen Alkoholkonsum vorgeschädigt ist oder wenn die Hyperventilationsbehandlung nur kurzfristig durchgeführt werden konnte.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie.
B. I. Wissenschaftsverlag, Zürich;
580, 1975

2. Bertram, H. P., Kemper, F. H.:
Halogenierte Kohlenwasserstoffe in
der Umwelt.
Deutsches Ärzteblatt H. 3: 157, 1977

3. Hoschek, R.: Gesundheitsschäden durch Tetrachlorkohlenstoff.
Mat. Med. Nordmark 21: 257, 1969

4. Meyer, H. J.: Perorale Vergiftung mit Trichloräthylen.
Archiv für Toxikologie 21: 225,
1966

5. Eberhardt, H., Freundt, K. J.:
Perchloräthylenvergiftungen.
Archiv für Toxikologie 21: 338,
1966

6. Kolp, J.: Dichloräthanvergiftung bei einem 2- und einem 4-jährigen Kind durch Genuß von Nervenbalsam.
Deutsches Gesundheitswesen 18: 1628,
1963

7. Baumhöfener, H., Hufnagel, D.:
1,2-Dichloräthanvergiftungen.
Intensivmedizin 15: 62, 1978

8. Yodaiken, R. E., Babcock:
1,2-Dichlorethane Poisoning.
Arch. Environ. Health 26: 281,
1973

9. Weiss, F.: Tödliche Vergiftungen durch Trinken von 1,2-dichloräthanhaltigen Einreibemitteln.
Deutsches Gesundheitswesen 12: 185,
1958

10. Krienke, E. G.: Vergiftungen - Halogenierte Kohlenwasserstoffe. Aus P. Schneier: Pharmakotherapie im Kindesalter, 2. Auflage, Marseille, München, 1977

11. Konietzko, H.: Gesundheitsschäden durch organische Lösungsmittel. Medizinische Welt Band 28, Heft 46: 1870, 1977

12. Herms, W.: Behandlungsmöglichkeiten exogener Vergiftungen mit der extrakorporalen Hämodialyse. Dtsch. med. Wschr. 91: 2007, 1966

13. Trautmann, A.: Die Dialyse von Arzneimitteln und Giften. Med. Klinik 67 Nr. 46: 1525, 1972

14. Streicher, E., Spang, K.: Hämo- und Peritonealdialyse bei akuter Niereninsuffizienz und schweren Vergiftungen. Dtsch. med. Wschr. 36: 1619, 1967

15. Schwarzbeck, A., Kösters, W.: Extrakorporale Hämoperfusion bei akuter Tetrachlorkohlenstoff-Vergiftung. Archiv Toxicol. 35: 207, 1976

16. Klare, B., Stein, G., Gerhardt, W.: Vergiftungen mit Halogenkohlenwasserstoffen bei Kindern unter besonderer Berücksichtigung der Behandlung mittels Austauschtransfusion oder Hämodialyse. Deutsches Gesundheitswesen 27: 690, 1972

17. Lemburg, P., Sprock, J.: Vergiftungen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen: Pharmakokinetik, Klinik und Therapie. Verhandlungsbericht der Tagung für Pädiatrische Forschung in Göttingen, 28.4.1977 (im Druck)

18. Klavis, G., Eggeling, F.:
Zur Symptomatologie der häufigsten Halogenkohlenwasserstoffvergiftungen.
Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz Heft 7, 1968

19. [illegible], Th., Herms, W., Schröder, E., Wetzels, E.:
Klinik und Therapie der CCl_4-Vergiftungen.
Dtsch. med. Wschr. 94: 1646, 1969

20. Trense, E., Zimmermann, H.:
Tödliche Inhalationsvergiftungen durch chronisch einwirkende Perchloräthylendämpfe.
Zbl. Arbeitsmed. 5: 131, 1969

21. Schwarzbeck, A., Hoerr, P. W., Twittenhoff, W. D.:
Leber- und Nierenschädigung durch Inhalation von Kohlenwasserstoffdämpfen aus Tapetenfarbe.
80. Tagung der Dtsch. Ges. für Innere Medizin Wiesbaden, April 1974

22. Klavis, G.: Hepatotoxische Arbeitsstoffe.
Arbeitsmedizin - Sozialmedizin - Präventivmedizin ASP 6: 128, 1973

23. Henschler, D.: Mechanismen der Aktivierung chlorierter aliphatischer Verbindungen - experimentelle Zugänge und klinische Bedeutung.
Arzneim.-Forschung 27 II: 1827, 1977

[illegible], G., Knorpp, K., Huth, K., Heinrich, F., [illegible], G.:
Zur Klinik, Pathogenese und Therapie der Dichloräthanvergiftungen.
Dtsch. med. Wschr. 93: 1002, 1968

25. Hasumura, Y., Teschke, R., Lieber, C. S.:
Increased Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity, and its mechanism, after chronic ethanol consumption.
Gastroenterology 66: 415, 1974

26. Pothmann, R., Lemburg, P., Sprock, J., Göbel, U.: Hyperventilationsbehandlung bei oraler Vergiftung mit halogenierten Kohlenwasserstoffen. Pädiatrische Intensivmedizin, Georg Thieme Verlag: 229, 1977

27. Kindler, U., Goeckenjan, G., Barthels, F., Grabensee, B.: Hyperventilationstherapie bei Patienten mit Vergiftungen durch Halogenkohlenwasserstoffe. Intensivmedizin 14: 362, 1977

28. Petrich, C., Göbel, U., Lemburg, P., Sprock, J.: Hyperventilations- und Antikoagulationstherapie bei akuter Intoxikation mit halogenierten Kohlenwasserstoffen. In: Erworbene Gerinnungsstörungen im Kindesalter. Göbel, U., Ferdinand Enke Verlag Stuttgart: 172, 1978

29. Bergmeyer, H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse. Band I, Verlag Chemie, Weinheim (Bergstraße), 1970

30. Teschke, R., Brand, A., Strohmeyer, G.: Induction of hepatic microsomal gamma-glutamyltransferase activity following chronic alcohol consumption. Biochem. Biophys. Res. Comm. 75, 1977

31. Luft, J. H.: Improvements in epoxy resin embedding methods. J. Biophys. Biochem. Cytol. 9: 409, 1961

32. Strubelt, O., Obermeyer, F., Siegers, C. P., Völpel, M.: Increased carbon tetrachloride hepatotoxicity after low-level ethanol consumption. Toxicology, 10: 261, 1978

33. Traiger, G. J., Plaa, G. L.:
Relationship of alcohol metabolism to the potentiation of CCl_4-hepatotoxicity induced by aliphatic alcohols.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
Vol. 183, No. 3, 1972

34. Cornish, H. H., Adefuin, J.:
Ethanol potentiation of halogenated aliphatic solvent toxicity.
Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 27: 57, 1966

35. Joly, J. G., Ishii, H., Teschke, R., Hasumura, Y., Lieber, C. S.:
Effect of chronic ethanol feeding on the activities and submicrosomal distribution of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate cytochrome P-450 reductase and the demethylase for aminopyrine and ethylmorphine.
Biochem. Pharmacology 22: 1532, 1973

36. Rubin, E., Hutterer, F., Lieber, C. S.:
Ethanol increases hepatic smooth endoplasmic reticulum and drug metabolizing enzymes.
Science 159: 1469, 1968

37. Teschke, R., Hasumura, Y., Joly, J. G., Ishii, H., Lieber, C. S.:
Microsomal ethanol-oxidizing system (MEOS): Purification and properties of a rat liver system free of catalase and alcohol dehydrogenase.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 49: 1187, 1972

38. E. u. F. W. Schmidt:
Enzymologie
in: W. Siegenthaler "Klinische Pathophysiologie"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart: 180, 1976

39. Schlicht, I.: Die experimentelle Leberdystrophie in protrahierter Hypothermie. Untersuchungen mit Tetrachlorkohlenstoff und Thioacetamid.
Z. Ges.exp.Med. 156: 183, 1971

40. Adam, S.E.I., Thorpe, E.:
Influence of cold environment on hepatic changes produced by repeated doses of carbon tetrachloride.
J.Path. 106: 155, 1972

41. Jörgensen, M., Norgaard, T., Faarup, P.:
Functional structure of the cirrhotic rat liver.
Acta path. microbiol. scand. Section A. 82: 13, 1974

42. Smuckler, E.A., Benditt, E.P.:
Studies on carbon tetrachloride intoxication. III. A subcellular defect in protein synthesis.
Biochemistry 4: 671, 1965

43. Smuckler, E.A., Iseri, O.A., Benditt, E.P.:
An intracellular defect in protein synthesis indeced by carbon tetrachloride.
J.exp.Med. 116: 55, 1962

44. Davis, D.C., Hashimoto, M., Gillette, J.R.:
Effects of bromobenzene and carbon tetrachloride on the synthesis and release of proteins by perfused rat liver.
Biochem.Pharmacol. 22: 1989, 1973

45. Reynolds, E.W., Ree, H.J., Moslen, M.T.:
Liver parenchymal cell injury.
Lab. Invest. 26: 290, 1972

Zusammenfassung

In der vorliegenden klinischen Studie wurden insgesamt 22 Patienten untersucht, die nach oraler Aufnahme bzw. Inhalation verschiedener halogenierter aliphatischer Kohlenwasserstoffe stationär aufgenommen wurden. Bei allen Patienten wurde eine CO_2-induzierte Hyperventilationsbehandlung durchgeführt, um eine Steigerung der pulmonalen Giftelimination zu erreichen.

Die Letalitätsrate in dem von uns beobachteten Patientengut von knapp 7 % liegt deutlich unter der von bis zu 50 % bei herkömmlichen Maßnahmen der Giftelimination.

Während der gesamten Behandlungsdauer wurden die Enzymaktivitäten der GOT, GPT, GlDH, AP, LAP und GGT im Serum täglich bestimmt. Hierbei ergaben sich in den ersten 14 Tagen nach der Vergiftung charakteristische Aktivitätsverläufe für die einzelnen Intoxikationen, wobei sich die Transaminasen sowie die Glutamat-Dehydrogenase als Marker-Enzyme für die Verlaufsbeurteilung herausstellten. Der Aktivitätsgipfel der GOT, GPT und GlDH im Serum wurde in der Regel zwischen dem 4. und 11. Tag nach der Vergiftung beobachtet. Die GPT wies in der Regel bei den Vergiftungen durch 1,2-Dichloräthan bzw. Chloroform höhere, bei den durch Trichloräthylen oder CCl_4 niedrigere Aktivitäten auf als die GOT. Eine Normalisierung der Serumenzymaktivitäten trat in der Mehrzahl der Fälle bis zum 14. Tag nach der Intoxikation ein. Bei den durch Inhalation zustande gekommenen Vergiftungen konnten die zu Beginn der Therapie stark erhöhten Enzymaktivitäten unter der Hyperventilationsbehandlung rasch gesenkt werden.

Bei 18 Patienten konnte die Leber nach Beendigung der Hyperventilationstherapie histologisch untersucht werden. Dabei ergaben sich in 4 Fällen keinerlei Hinweise auf eine Leberschädigung. Bei 6 Patienten fand sich eine minimale bis mäßiggradige Leberzellverfettung. Schwere Leberveränderungen

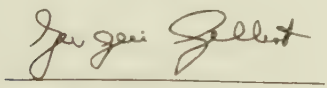
zeigten sich in 2 Fällen, bei denen die Hyperventilation nur kurzfristig durchgeführt werden konnte, ferner bei 4 Vergiftungen bei denen die Leber durch Medikamentenabusus oder chronischen Alkoholkonsum bereits vorgeschädigt war. Bei 2 Patienten trat die schwere Leberschädigung nach Aufnahme exzessiver Mengen halogenierter Kohlenwasserstoffe auf.

Nach der Therapie wurde die Leber elektronenmikroskopisch bei 4 Patienten mit Intoxikationen durch verschiedene halogenierte Kohlenwasserstoffe untersucht. Dabei zeigte sich eine Erweiterung und Proliferation des glatten endoplasmatischen Retikulums mit Ablagerung von Glykogengranula insbesondere zwischen den Zisternen des ER. Die Mitochondrien waren in allen Biopsien geschädigt. Sie zeigten eine deutliche Matrixschwellung mit starker Verminderung der Cristae. Bei CCl_4-Vergiftungen konnten parakristalline Einschlüsse in stark vergrößerten Mitochondrien beobachtet werden. Lipofuszin stellte sich in allen Biopsien dar. Es lagerte sich insbesondere in der Umgebung des Gallepols der Hepatozyten ab. Der Fettgehalt der einzelnen Leberzellen war uneinheitlich.

Die Ergebnisse der biochemischen, histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen, daß sich schwere Leberschäden bei Vergiftungen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen unter einer CO_2-induzierten Hyperventilationstherapie verhindern lassen sofern die Therapie lang genug durchgeführt werden konnte und keine Vorschädigung der Leber vorlag. Die von uns beobachtete Letalitätsrate von 7 % bestätigt die positive Einschätzung anderer Arbeitsgruppen bezüglich der Effektivität einer CO_2-induzierten Hyperventilationstherapie bei Vergiftungen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen.

Ich versichere, daß ich diese Arbeit selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Düsseldorf, den 1. Februar 1980



Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Rolf Teschke für alle Unterstützung im gesamten Verlauf dieser Studie sowie Herrn Privatdozent Dr. Hartmut Frenzel für seine Hilfe bei der Anfertigung des histologischen und elektronen-mikroskopischen Teils dieser Arbeit.

Zusätzlich sei dem Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die finanzielle Unterstützung dieser Studie gedankt.

L E B E N S L A U F

Am 20. Juli 1954 wurde ich, Jürgen Gellert, als zweiter Sohn des Werkmeisters Willi Gellert und seiner Ehefrau Magdalene, geborene Kosuchowski, in Bochum geboren. Während meiner Schulzeit besuchte ich 4 Jahre lang die Volksschule, danach das Städt. math.-naturw. und neusprachl. Gymnasium in Hattingen/Ruhr, um dort nach 8 Jahren 1973 mein Abitur zu machen. Nach Militärdienstzeit in Hamburg begann ich 1974 mein Medizinstudium an der Universität Düsseldorf, das ich 1980 zu beenden gedenke.

Düsseldorf, den 1. Februar 1980